



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104066459 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201280050542. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 10. 12

A61L 17/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61L 31/06 (2006. 01)

13/249730 2011. 10. 14 US

C08G 63/08 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C08G 63/664 (2006. 01)

2014. 04. 14

A61L 17/00 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/059858 2012. 10. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/055983 EN 2013. 04. 18

(71) 申请人 科迪斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D. D. 贾米奥科维斯基 S. 安德杰里  
M. 厄内特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 林毅斌 梁谋

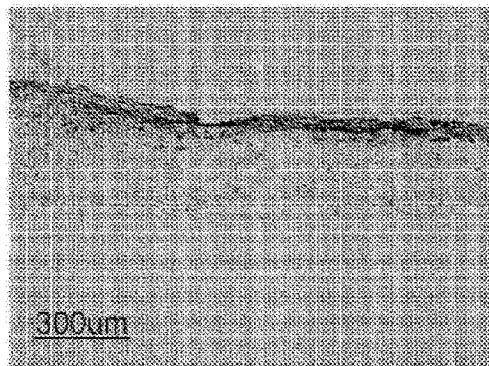
权利要求书2页 说明书27页 附图5页

(54) 发明名称

用于医学应用的链段式、富含  $\epsilon$ -己内酯的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物和由此的装置

(57) 摘要

本发明公开了用于可长期吸收医学应用的新型半结晶、富含  $\epsilon$ -己内酯的  $\epsilon$ -己内酯和对二氧杂环己酮的嵌段共聚物。新型聚合物组合物可用于可长期吸收外科缝合线以及其它医疗装置。还公开了使用组织工程血管来修复和再生具有血管疾病的患者的血管的组合物和方法。



PDO熔喷支架

1. 一种可吸收共聚物,包含聚合对二氧杂环己酮和聚合  $\epsilon$ -己内酯的重复单元,其中所述聚合  $\epsilon$ -己内酯以约 50 摩尔 % 或更高的浓度存在,并且其中所述可吸收共聚物是链段式和半结晶的。

2. 根据权利要求 1 所述的共聚物,其中所述共聚物包含约 5 摩尔 % 至约 40 摆尔 % 的对二氧杂环己酮。

3. 根据权利要求 1 所述的共聚物,其中所述共聚物具有介于约 0.5dL/g 与约 2.5dL/g 之间的特性粘度。

4. 根据权利要求 1 所述的共聚物,其中所述共聚物具有低于约 25℃ 的玻璃化转变温度。

5. 根据权利要求 1 所述的共聚物,其中所述共聚物具有介于约 6 与约 24 个月之间的吸收时间。

6. 一种包含可吸收共聚物的医疗装置,所述共聚物包含聚合对二氧杂环己酮和聚合  $\epsilon$ -己内酯的重复单元,其中所述聚合  $\epsilon$ -己内酯以约 50 摆尔 % 或更高的浓度存在,并且其中所述可吸收共聚物是链段式和半结晶的。

7. 根据权利要求 6 所述的医疗装置,还包含活性成分。

8. 根据权利要求 7 所述的医疗装置,其中所述活性成分为抗微生物剂。

9. 根据权利要求 8 所述的医疗装置,其中所述抗微生物剂为三氯生。

10. 一种包含可吸收共聚物的外科缝合线,所述共聚物包含聚合对二氧杂环己酮和聚合  $\epsilon$ -己内酯的重复单元,其中所述聚合  $\epsilon$ -己内酯以约 50 摆尔 % 或更高的浓度存在,并且其中所述可吸收共聚物是链段式和半结晶的。

11. 根据权利要求 10 所述的外科缝合线,还包含活性成分。

12. 根据权利要求 11 所述的外科缝合线,其中所述活性成分为抗微生物剂。

13. 根据权利要求 12 所述的外科缝合线,其中所述抗微生物剂为三氯生。

14. 一种包含可吸收共聚物的外科网,所述共聚物包含聚合对二氧杂环己酮和聚合  $\epsilon$ -己内酯的重复单元,其中所述聚合  $\epsilon$ -己内酯以约 50 摆尔 % 或更高的浓度存在,并且其中所述可吸收共聚物是链段式和半结晶的。

15. 根据权利要求 14 所述的外科网,还包含活性成分。

16. 根据权利要求 15 所述的外科网,其中所述活性成分为抗微生物剂。

17. 根据权利要求 16 所述的外科网,其中所述抗微生物剂为三氯生。

18. 根据权利要求 1 所述的共聚物,所述共聚物具有介于约 10 与约 50% 之间的结晶度水平。

19. 根据权利要求 6 所述的医疗装置,所述医疗装置具有介于约 10 与约 50% 之间的结晶度水平。

20. 根据权利要求 10 所述的外科缝合线,所述外科缝合线具有介于约 10 与约 50% 之间的结晶度水平。

21. 根据权利要求 14 所述的外科网,所述外科网具有介于约 10 与约 50% 之间的结晶度水平。

22. 根据权利要求 10 所述的外科缝合线,其中所述缝合线包含单丝或编织物。

23. 根据权利要求 22 所述的外科缝合线,其中所述缝合线包含具有小于约 150,000psi

的杨氏模量的单丝。

24. 根据权利要求 10 所述的缝合线, 其中所述共聚物具有介于约 6 与约 24 个月之间的吸收时间。

25. 根据权利要求 22 所述的缝合线, 其中所述缝合线为单丝缝合线。

26. 根据权利要求 10 所述的缝合线, 其中所述共聚物包含约 5 摩尔 % 至约 40 摩尔 % 的对二氧杂环己酮。

27. 根据权利要求 10 所述的缝合线, 其中所述共聚物具有介于约 0.5dL/g 与约 2.5dL/g 之间的特性粘度。

28. 根据权利要求 10 所述的缝合线, 其中所述共聚物具有低于约 25℃ 的玻璃化转变温度。

## 用于医学应用的链段式、富含 $\epsilon$ -己内酯的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物和由此的装置

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于可长期吸收的医学应用，尤其是外科缝合线和疝网的新型半结晶、富含  $\epsilon$ -己内酯的  $\epsilon$ -己内酯和对二氧杂环己酮的嵌段共聚物。本发明还涉及用于治疗血管疾病的组织工程血管。

### 背景技术

[0002] 合成的可吸收聚酯是所熟知的。开放的专利文献尤其描述了由乙交酯、L(-)-丙交酯、D(+) -丙交酯、内消旋 -丙交酯、 $\epsilon$ -己内酯、对二氧杂环己酮和三亚甲基碳酸酯制成的聚合物和共聚物。

[0003] 可吸收聚合物的一个非常重要的应用为其作为外科缝合线的用途。可吸收的缝合线一般为两种基本形式：复丝编织物和单丝纤维。对于充当单丝的聚合物，它必须一般拥有低于室温的玻璃化转变温度  $T_g$ 。低  $T_g$  帮助确保低杨氏模量，其继而导致柔软且柔韧的细丝。高  $T_g$  材料将导致线样纤维，其将导致相对难以处理的缝合线；在本领域中，此类缝合线将被称为或描述为具有较差的“手缝”。如果聚合物拥有高  $T_g$ ，并且其将被制成缝合线，则其一定必须为基于复丝纱的构造；这个的良好例子为编织物构造。已知单丝缝合线可具有相对于复丝缝合线的优点。单丝结构的优点包括较低表面积，在插入组织中间期具有更少的组织阻力，具有可能更少的组织反应。

[0004] 其它优点包括无进入细丝之间的空隙中的芯吸，细菌可移动到所述空隙中并定居存在传染性流体可沿复丝构造的长度容易地移动穿过空隙的一些想法；这当然不能在单丝中发生。单丝纤维一般更易于制造，因为不存在通常与复丝纱相关联的编织步骤。

[0005] 可吸收的单丝缝合线已由聚(对二氧杂环己酮)及其它低  $T_g$  聚合物制成。任何可生物吸收的医疗装置的非常重要的方面为其机械性能被保持的时间长度。例如，在一些外科应用中，重要的是将强度保持相当大的时间长度，以允许身体愈合所必要的时间，同时执行其所需功能。缓慢愈合情况包括例如糖尿病患者或具有较差血液供应的身体区域。可吸收的长期缝合线已由常规聚合物制成，主要由丙交酯制成。例子包括由高丙交酯和丙交酯 / 乙交酯共聚物制成的编织缝合线。在本领域中，本领域中技术人员将会知道明确存在单丝和复丝可生物吸收的缝合线，并且存在短期和长期可生物吸收的缝合线。目前不存在的是可被制成这样的缝合线的可生物吸收的聚合物，所述缝合线足够柔软以制成单丝，并且在植入后维持其性能以长期起作用。然后仍存在提供此类聚合物的问题，并且不仅存在对此类聚合物的需要，还存在对由此类聚合物制成的缝合线的需要。应当理解，这些聚合物还可用于构造织物例如外科网。

[0006] 除了在长期缝合线和网中的机会之外，还存于此类聚合物在装置中的机会，所述装置必须由可变形树脂制成，理想的是通过已知和常规方法包括如注塑进行制造。

[0007]  $\epsilon$ -己内酯和对二氧杂环己酮的结晶嵌段共聚物公开于 US5,047,048 中。该专利中涵盖的共聚物范围为约 5 至约 40 重量% 的  $\epsilon$ -己内酯，并且吸收特征类似于聚(对二

氧杂环己酮)。可吸收的外科细丝具有类似于聚(对二氧杂环己酮)的拉伸强度,具有比聚(对二氧杂环己酮)更好的柔韧性和更低的杨氏弹性模量。所述共聚物为无规共聚物。期望由这些富含对二氧杂环己酮的  $\epsilon$ -己内酯/对二氧杂环己酮共聚物制成的纤维将在植入后保持其类似于对二氧杂环己酮均聚物的机械性能。然后仍存在对这样的材料的需要,所述材料可保持显著长于由' 048 的共聚物表现出的那种的机械性能,并且将拥有足够低的杨氏模量,以允许制造成可用作缝合线或网组分的柔软的单丝纤维。关于机械性能,US5,047,048 提出远离具有大于约 40% 的聚合  $\epsilon$ -己内酯水平的  $\epsilon$ -己内酯/对二氧杂环己酮嵌段共聚物。它们陈述介于约 5 至约 30% 之间的更优选范围,其中最优选的范围为介于约 5 与约 20% 之间。

[0008] US4,791,929 和 US4,788,979 两者名称均为“Bioabsorbable Coating for a Surgical Article(用于外科制品的可生物吸收的涂层)”,描述了用于外科制品的可生物吸收的涂层。该涂层包含由单体己内酯和至少一种其它可共聚单体制造的共聚物。前面的专利描述了无规共聚物,而后面的专利描述了与涂层应用一致的低分子量嵌段共聚物。如在 30℃下在 0.5g/dL CHCl<sub>3</sub> 的浓度下所测量,嵌段共聚物的特性粘度范围为约 0.1 至 1.0dL/g。该特性粘度范围的脂族聚酯据信一般不适于制备强纤维,因此看起来发明人未将其发明用于其中强度是因素的外科制品。

[0009] US5,531,998 名称为“Polycarbonate-based Block Copolymers and Devices(基于聚碳酸酯的嵌段共聚物和装置)”,描述了基于内酯包括己内酯但需要硬链段的嵌段共聚物。

[0010] US5,314,989 名称为“Absorbable Composition(可吸收的组合物)”,描述了用于在可生物吸收的制品例如单丝外科缝合线的制造中使用的嵌段共聚物。该共聚物通过以下方法制备:使一种或多种形成硬质相的单体和 1,4-二恶烷-2-酮共聚,并且然后使一种或多种形成硬质相的单体与含二氧杂环己酮的共聚物聚合。本发明的材料需要硬质相。

[0011] 类似地,US5,522,841 名称为“Absorbable Block Copolymers and Surgical Articles Fabricated Therefrom(可吸收的嵌段共聚物和由此加工的外科制品)”,描述了由嵌段共聚物形成的可吸收的外科制品,所述嵌段共聚物具有由形成硬质相的单体制成的嵌段之一和由形成软质相的单体的无规共聚物制成的嵌段中的另一个。形成硬质相的单体据称包括乙交酯和丙交酯,而形成软质相的单体包括 1,4-二恶烷-2-酮和 1,3-二恶烷-2-酮以及己内酯。

[0012] US5,705,181 名称为“Method of Making Absorbable Polymer Blends of Polylactides, Polycaprolactone and Polydioxanone(制备聚丙交酯、聚己内酯和聚二氧杂环己酮的可吸收聚合物共混物的方法)”,描述了聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚( $\epsilon$ -己内酯)和聚(对二氧杂环己酮)的均聚物和共聚物的可吸收二级和三级共混物。这些材料是共混物而不是共聚物。

[0013] US5,133,739 描述了由具有硬质相的己内酯和乙交酯制备的嵌段共聚物。US2009/0264040A1 描述了由己内酯/乙交酯共聚物制备的熔喷非织造材料。尽管这两者均针对含有聚合己内酯的可吸收材料,但它们相当迅速地吸收,并且因此无法用于长期植入物。

[0014] 另一个值得关注的领域是心血管相关的病症。心血管相关的病症是发达国家中死亡的首要原因。仅在美国,每 34 秒发生一例心血管死亡,并且心血管疾病相关的费用为大约 \$2500 亿。目前用于治疗血管疾病的方法包括化疗方案、血管成形术、插入支架、重建外科、旁路移植术、切除受累组织或截肢。遗憾的是,对于许多患者,此类干预仅显示有限的成功,并且许多患者经历了病症或症状的恶化。

[0015] 这些疾病常常需要血管重建和替换。目前,最流行的替换血管源为自体动脉和静脉。然而,此类自体血管供应不足或尤其在已具有血管疾病或先前手术的患者中不合适。

[0016] 由诸如聚四氟乙烯 (PTFE) 和涤纶的材料制成的合成移植物是流行的血管替代物。尽管流行,但合成材料不适于小直径移植物或低血液流动的区域中。材料相关的问题例如狭窄、血栓栓塞、钙沉积和感染也已被证明。

[0017] 因此,存在对生物相容性和可生物降解的结构基质的临床需要,所述结构基质有利于组织渗透以修复 / 再生患病或受损组织。一般来讲,修复受损或患病血管组织的临床途径基本上无法恢复其原始功能。因此,仍存在对用于组织修复 / 再生的替代途径的强烈需要,所述替代途径避免与目前的临床途径相关的常见问题。

[0018] 组织工程的出现可提供修复和再生受损 / 患病组织的替代途径。组织工程策略已探究与细胞、生长因子、生物活性剂和生物反应器方法组合的生物材料的使用,以开发最终可恢复或改善组织功能的生物学替代物。可定植和可重塑的支架材料已作为组织模板、导管、屏障和储库进行广泛研究。具体地,为泡沫和纺织品形式的合成和天然材料已在体外和体内使用,以重构 / 再生生物组织以及递送用于诱导组织生长的试剂。

[0019] 此类组织工程血管 (TEBV) 已成功地在体外制造,并且已用于动物模型中。然而,存在非常有限的临床成功。

[0020] 与支架和靶向组织的组成无关,模板必须拥有一些基本特性。支架必须是生物相容性的,拥有足够的机械性能以抵抗在手术时施加的物理力,足够多孔以允许细胞侵入或生长,容易灭菌,能够由侵入组织重塑,并且当新组织形成时是可降解的。此外,支架可经由机械手段、固定装置或粘合剂固定到周围组织。迄今为止,单独或组合的常规材料缺乏上述标准中的一个或多个。因此,存在对可解决常规材料的潜在缺陷的支架的需要。

[0021] 本领域中存在对新型、长期可生物吸收的缝合线的需要,所述缝合线具有良好的处理特性和强度保持。本领域中存在对用于制造此类缝合线及其它可生物吸收的医疗装置的新型可生物吸收的聚合物组合物的另外需要。

## 发明内容

[0022] 公开了用于可长期吸收医学应用的新型半结晶、富含  $\epsilon$  - 己内酯的  $\epsilon$  - 己内酯和对二氧杂环己酮的嵌段共聚物。本发明的新型链段式、半结晶、合成、可吸收共聚物由选自对二氧杂环己酮和  $\epsilon$  - 己内酯的内酯单体组成,其中  $\epsilon$  - 己内酯为主要组分。

[0023] 本发明的另一个方面为由上述共聚物制成的长期可生物吸收的缝合线。

[0024] 本发明的另一个方面为由上述缝合线制成的可生物吸收的医疗装置。

[0025] 本发明的另一个方面为由所述新型共聚物制造医疗装置的方法。

[0026] 本发明的另一个方面为执行外科手术的方法,其中将由本发明的新型共聚物制成的医疗装置植入患者组织中。

[0027] 本发明还涉及包含支架的组织工程血管 (TEBV), 所述组织工程血管具有含内表面和外表面的内部编织网管、在内部编织网管的外表面上的熔喷片、和在熔喷片上的外部编织网管。此外, TEBV 的支架可与细胞、细胞片、细胞裂解产物、组织糜中的一种或多种组合, 并且使用或不使用生物反应器方法进行培养。此类组织工程血管可用于修复或替换已受损或患病的天然血管。

[0028] 本发明的这些和其它方面以及优点将通过以下描述和附图变得更为显而易见。

## 附图说明

[0029] 图 1a 在聚 (对二氧杂环己酮) (PDS) 熔喷支架上培养大鼠平滑肌细胞 (SMC) 7 天后, 苏木精 / 伊红 (H&E) 染色图像的组织结构。

[0030] 图 1b 在 75/25 聚 (乙交酯 - 共 - 己内酯) (PGA/PCL) 熔喷支架上培养大鼠平滑肌细胞 (SMC) 7 天后, 苏木精 / 伊红 (H&E) 染色图像的组织结构。

[0031] 图 2 在胶原涂覆的 PDO 熔喷支架和 PDO 熔喷支架上的人脐带组织细胞 (hUTC) 的 DNA 含量。

[0032] 图 3 在三种支架 (对二氧杂环己酮) (PDO) 熔喷支架、90/10PGA/PLA 针刺支架、65/35PGA/PCL 泡沫) 中的 DNA 含量, 所述三种支架就支持人乳房内动脉 (iMA) 细胞 (iMAC) 进行评估。

[0033] 图 4a 在 1 天时, 在 65/35PGA/PCL 泡沫上接种的 iMA 细胞的 H&E 染色图像。

[0034] 图 4b 在 7 天时, 在 65/35PGA/PCL 泡沫上接种的 iMA 细胞的 H&E 染色图像。

[0035] 图 4c 在 1 天时, 在 90/10PGA/PLA 针刺支架上接种的 iMA 细胞的 H&E 染色图像。

[0036] 图 4d 在 7 天时, 在 90/10PGA/PLA 针刺支架上接种的 iMA 细胞的 H&E 染色图像。

[0037] 图 4e 在 1 天时, 在 PDO 熔喷支架上接种的 iMA 细胞的 H&E 染色图像。

[0038] 图 4f 在 7 天时, 在 PDO 熔喷支架上接种的 iMA 细胞的 H&E 染色图像。

[0039] 图 5 用于生成编织网 / 轧制熔喷 9/91Cap/PDO/ 编织网支架的工序。

[0040] 图 6 编织网 / 轧制熔喷 9/91Cap/PDO/ 编织网支架的 SEM。

[0041] 图 7 编织网 / 轧制熔喷 9/9Cap/PDO/ 编织网支架的横截面 SEM 视图。

[0042] 图 8a 具有在生物反应器盒中培养 7 天的 hUTC 的编织网 / 轧制熔喷 (PDO/PCL) / 编织网的支架的 H&E 染色图像。

[0043] 图 8b 具有在生物反应器盒中培养 7 天的 hUTC 的编织网 / 轧制熔喷 (PDO/PCL) / 编织网的支架的 H&E 染色图像。

[0044] 图 8c 具有在生物反应器盒中培养 7 天的 hUTC 的编织网 / 轧制熔喷 (PDO/PCL) / 编织网的支架的 H&E 染色图像。

[0045] 图 8d 具有在生物反应器盒中培养 7 天的 hUTC 的编织网 / 轧制熔喷 (PDO/PCL) / 编织网的支架的 H&E 染色图像。

## 具体实施方式

[0046] 聚 ( $\epsilon$  - 己内酯) 为低  $T_g$  (-60 °C) 半结晶聚酯。尽管该材料具有低弹性模量, 但它对于许多关键的外科应用无法足够迅速地吸收, 即它在体内持续太久。然而, 已发现某些富含  $\epsilon$  - 己内酯的共聚物尤其可用于本申请。例如, 在序贯添加型聚合中制备 91/9 摩尔 /

摩尔聚 ( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮) 共聚物 [91/9Cap/PDO]，从  $\epsilon$ -己内酯的第一阶段装料起始，随后为对二氧杂环己酮的后续第二阶段。总初始装料为 75/25 摩尔 / 摩尔  $\epsilon$ -己内酯 / 对二氧杂环己酮。由于单体至聚合物的不完全转化和反应性的差异，具有不同于进料组成的最终(共)聚合物组成并不希奇。发现共聚物的最终组成为 91/9 摩尔 / 摩尔  $\epsilon$ -己内酯 / 对二氧杂环己酮。该共聚的细节参见实例 3。

[0047] 本发明涉及  $\epsilon$ -己内酯和对二氧杂环己酮的共聚物。更具体地，该类共聚物富含  $\epsilon$ -己内酯并且被制成具有并非无规的块状序列分布。在其中大多数材料基于对二氧杂环己酮的  $\epsilon$ -己内酯 / 对二氧杂环己酮共聚物中，存在太快速而无法用于长期应用中的分解率。该组合物必须富含  $\epsilon$ -己内酯，例如具有 50% 或更大的聚合  $\epsilon$ -己内酯含量。

[0048] 在用于制造外科缝合线的纤维中的尺寸稳定性是非常重要的，以防止在使用前的无菌包装中以及在手术植入后的患者中的收缩。在低  $T_g$  材料中的尺寸稳定性可通过所形成制品的结晶来实现。关于共聚物的结晶现象，许多因素起重要作用。这些因素包括总体化学组成和序列分布。

[0049] 尽管总体结晶度水平 (和材料的  $T_g$ ) 在尺寸稳定性中起作用，但重要的是认识到结晶速率对于加工是关键的。如果加工低  $T_g$  材料，并且它的结晶速率极慢，则它非常难以维持尺寸容差，因为容易发生收缩和翘曲。快速结晶因此为优点。为了增加具有给定总体化学组成的共聚物的结晶速率，嵌段结构将优选超过无规序列分布。然而，已知用两种内酯单体  $\epsilon$ -己内酯和对二氧杂环己酮实现这点是非常困难的。

[0050] 聚 (对二氧杂环己酮) 具有低上限温度，因此在升高的温度下，它趋于在平衡时以高单体分数存在。当在升高的温度下以完全聚合的材料起始时，它“解聚”，从而得到聚合物和再生单体的组合。聚 (对二氧杂环己酮) 的再生平衡单体水平可为相当高的，在 110 至 160°C 的反应温度下接近 30 至 50%。

[0051] 另一方面，在低于约 160°C 的温度下，聚合  $\epsilon$ -己内酯是非常困难的。然后存在关于如何实现这两种共聚单体的聚合，以生产具有足够高分子量的嵌段结构的问题，以便得到具有良好机械性能的产物。

[0052] 本发明的新型共聚物通过首先在介于约 170°C 与约 240°C 之间的温度下使  $\epsilon$ -己内酯单体聚合来制备。介于约 185 与约 195°C 之间的温度是尤其有利的。尽管单官能醇例如十二烷醇可易于引发，但已发现二醇例如二甘醇运行良好。还可使用单官能和二官能或多官能常规引发剂的组合。反应时间可随催化剂水平而变化。合适的催化剂包括常规催化剂例如辛酸亚锡。催化剂可以范围为约 10,000/1 至约 300,000/1 的单体 / 催化剂水平使用，其中优选的水平为约 25,000/1 至约 100,000/1。在该聚合的第一阶段完成后，温度显著降低，但仍超过 60°C 的温度。一旦温度降低例如至 150°C，就可将对二氧杂环己酮单体加入反应器；这可方便地通过预熔融该第二单体并将其以熔融形式加入而完成。一旦加入对二氧杂环己酮单体，则温度达到约 110°C，以完成共聚合。

[0053] 作为另外一种选择，一旦加入对二氧杂环己酮单体，则可使温度达到约 110°C，在该温度下维持一段时间 (例如 3 至 4 小时)，随后将聚合物排放到合适的容器中，用于后续低温聚合 (例如 80°C) 延长的时间段，以完成共聚合。更高的单体至聚合物转换利用该替代低温精修途径可能的。

[0054] 对于本领域中技术人员明确的是多种替代聚合途径是可能的，并且仍产生主题发

明的共聚物。然后可考虑一种方法，其中在添加对二氧杂环己酮单体之前，在使  $\epsilon$ -己内酯聚合的引发阶段后的反应温度立即下降至 110℃。再次，本领域中技术人员可提供多种替代聚合方案。

[0055] 由于结晶困难，具有大于约 40 摩尔% 的掺入对二氧杂环己酮水平、富含聚合的  $\epsilon$ -己内酯的聚 ( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮) 共聚物不适于本发明的共聚物。包含具有介于 60 至 95% 之间的摩尔水平的聚合  $\epsilon$ -己内酯和介于 5 至 40% 之间的聚合对二氧杂环己酮摩尔水平的聚 ( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮) 共聚物可用于本发明的实践中。该类共聚物，富含  $\epsilon$ -己内酯的聚 ( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮) 家族应理想地含有约 10 至约 30 摩尔% 的聚合对二氧杂环己酮。

[0056] 主题发明的共聚物性质是半结晶的，具有范围为约 10 至约 50% 的结晶度水平。它们将具有足够高的分子量，以允许由此形成的医疗装置有效地具有执行其预期功能所需的机械性能。对于熔喷非织造结构，分子量可低一点，并且对于挤出的纤维，分子量可高一点。通常，例如，主题发明的共聚物的分子量将是这样的，以便表现出如在六氟异丙醇 (HFIP 或 六氟-2-丙醇) 中在 25℃ 下和在 0.1g/dL 的浓度下测量的介于约 0.5 至约 2.5dL/g 之间的特性粘度。由本发明的新型共聚物制成的外科缝合线优选为具有小于约 150,000psi 的杨氏模量的单丝。在一个实施例中，该共聚物具有低于约 25℃ 的玻璃化转变温度。本发明的新型共聚物将优选具有介于约 6 与约 24 个月之间的吸收时间。

[0057] 在一个实施例中，由本发明的共聚物制成的医疗装置可含有常规活性成分，例如抗微生物剂、抗生素、治疗剂、止血剂、不透射线的材料、组织生长因子、以及它们的组合。在一个实施例中，抗微生物剂为三氯生、PHMB、银和银衍生物或任何其它生物活性剂。

[0058] 主题发明的共聚物可通过多种常规手段熔融挤出。单丝纤维形成可通过熔融挤出随后为连同或不连同退火的挤出物拉丝而完成。复丝纤维形成通过常规手段是可能的。制造单丝和复丝编织缝合线的方法公开于名称为“Segmented Copolymers of epsilon-Caprolactone and Glycolide ( $\epsilon$ -己内酯和乙交酯的链段式共聚物)”的美国专利号 5133739，和名称为“Braided Suture with Improved Knot Strength and Process to Produce Same (具有改善的打结强度的编织缝合线及其生产方法)”的美国专利号 6712838 中，所述专利以引用方式全文并入本文。

[0059] 本发明的共聚物可用于使用常规方法制造常规医疗装置加上缝合线。例如，注塑可在允许共聚物在模具中结晶后完成；作为另外一种选择，生物相容性成核剂可加入共聚物中，以减少循环时间。除网之外，医疗装置可包括以下常规装置网、组织修复织物、缝合锚、支架、整形外科植入物、钉、大头钉、紧固件、缝合夹等。

[0060] 由本发明的共聚物制成的缝合线可用于常规外科手术中，以接近组织或使组织附连到医疗装置。通常，在以常规事项准备患者的手术后（所述常规事项包括用抗微生物溶液擦拭外部皮肤，并将患者麻醉），外科医生将作出所需切口，并且在执行所需手术后，进行至使用由本发明的新型共聚物制成的本发明的可长期吸收缝合线（具体地为单丝缝合线）接近组织。除了组织接近外，缝合线可用于将植入的医疗装置以常规方式附连到组织。在接近切口并完成手术后，然后将患者移动到恢复区域。在患者中的本发明的可长期吸收缝合线在体内保持其强度所需时间，以允许有效愈合和恢复。

[0061] 本文还作为发明公开的为组织工程血管 (TEBV)，所述组织工程血管由具有内表面

和外表面的内部编织网管、设置在内部编织网管的外表面上的熔喷片、和设置在熔喷片上的外部编织网管构成。此外，TEBV 可与细胞、细胞片、细胞裂解产物、组织糜中的一种或多种组合，并且使用或不使用生物反应器方法进行培养。此类组织工程血管可用于修复或替换已受损或患病的天然血管。在组织工程中，支架被身体重吸收的速率优选接近支架被组织替换的速率即，支架的重吸收速率相对于支架被组织替换的速率必须使得支架所需的结构完整性例如强度维持所需时间段。如果支架降解并且吸收无法接受地快于支架被其中生长的组织替换，则支架可表现出强度丧失并且可能发生装置的失效。然后可能需要附加的手术，以取出失效的支架并修复受损的组织。本文描述的 TEBV 有利地平衡可生物降解性、重吸收、随时间推移的结构完整性和有利于组织内生长的能力的性质，所述性质各自在组织再生或修复中是期望的、可用的或必要的。

[0062] 由生物相容性、可生物降解的聚合物制备编织网管和熔喷片。可生物降解的聚合物当暴露于潮湿的身体组织时易于分解成小链段。链段然后被身体吸收或者通过身体。更具体地，因为生物降解的链段被身体吸收或通过身体，使得身体不保持永久痕量或残余的链段，所以它们不会引起永久性的慢性异物反应。为了本发明的目的，术语“可生物吸收的”和“可生物降解的”可互换使用。

[0063] 生物相容性、可生物降解的聚合物可为天然的、经修饰的天然或合成的可生物降解聚合物，包括直链或支化的、链段式或无规的均聚物、共聚物和嵌段聚合物、以及它们的组合。尤其充分适合的合成可生物降解聚合物为脂族聚酯，其包括但不限于丙交酯（其包括 D(-)- 乳酸、L(+)- 乳酸、L(-)- 丙交酯、D(+)- 丙交酯和内消旋 - 丙交酯）、乙交酯（包括乙醇酸）、 $\epsilon$ -己内酯、对二氧杂环己酮（1,4-二恶烷-2-酮）和三亚甲基碳酸酯（1,3-二恶烷-2-酮）的均聚物和共聚物。

[0064] 管状结构为了满足对于成功 TEBV（或相似管状装置或片贮存支架）阐述的要求，它必须拥有某些关键性能。结构作为整体必须表现出允许以类似于在人动脉中可见的脉动方式径向伸展的能力。这部分地意味着匹配动脉的弹性模量。1 至 5MPa 的弹性模量将是适当的，并且寻求比由聚（对二氧杂环己酮）表现出的弹性模量更低的弹性模量。

[0065] 此外，在植入后的机械性能的保持时间必须对于预期用途是足够的。如果装置待用细胞预接种，并且在装置植入之前允许细胞繁殖，则预接种的装置必须经受手术植入的严格要求，包括在两个端部处的固定。如果该装置待无需用细胞预接种而植入，则该装置必须拥有足够的机械性能保持，以允许适当的细胞内生长起作用。一般来讲，寻求比由聚（对二氧杂环己酮）表现出的更大的机械性能保持时间。应当理解，成功的材料必须仍在适当的时帧内吸收，所述时帧即 6 至 18 个月，并且通常不超过约 24 个月。可由一些研究者加以考虑的一种材料为聚（ $\epsilon$ -己内酯）。该材料尽管具有低弹性模量，但无法足够迅速地吸收以符合要求。

[0066] 不像橡胶纤维中一样交联的低模量聚合纤维的尺寸稳定性一般通过诱导一些结晶度测量来实现。应当理解，聚合物在其下结晶的速率在熔喷非织造织物自身的方法期间也是非常重要的。如果它结晶太慢，则材料的低模量性质不能支持结构，并且织物在其自身上塌缩，导致膜样结构。在一个实施例中，聚合物具有低于 25°C 的玻璃化转变温度。

[0067] 在一些情况下，可能期望具有直径非常小的构成非织造织物的纤维；即，直径 2 至 6 微米或更低。为了实现这点，可能有必要限制树脂的分子量。在一个实施例中，聚合物表

现出介于 0.5 与 2.0 dL/g 之间的特性粘度。

[0068] 现有材料在符合提出的新挑战方面欠缺。已出乎意料地发现符合上文示出的挑战性要求的两种共聚物系统。这些系统基于内酯单体对二氧杂环己酮和  $\epsilon$ -己内酯两者。在一种情况下, 单体比率利于对二氧杂环己酮; 即, 富含对二氧杂环己酮的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)。在另一种情况下, 单体比率利于  $\epsilon$ -己内酯; 即, 富含  $\epsilon$ -己内酯的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)。

[0069] 共聚物 I:链段式、富含对二氧杂环己酮的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物〔富含 PDO 的 Cap/PDO〕。

[0070] 聚(对二氧杂环己酮)为低 Tg(-11°C)半结晶聚酯, 发现作为缝合线材料和作为注塑的植入式医疗装置的广泛实用性。本领域中普通技术人员应当理解, 实现所得织物中的尺寸稳定性所需的结晶度水平将取决于(共)聚合物的玻璃化转变温度。即, 为了避免织物收缩、翘曲、扣紧以及其它尺寸不稳定性结果, 重要的是提供一些结晶度水平以抵消该现象。给定玻璃化转变温度与给定分子取向的特定材料所需的结晶度水平可由本领域中普通技术人员以实验方法确定。实现熔喷非织造织物中的尺寸稳定性所需的结晶度水平可为拥有约负 20°C 的玻璃化转变温度的聚合材料中约 20% 的最小值。

[0071] 除结晶度水平之外, 结晶速率在熔喷非织造方法中是非常重要的。如果材料结晶太慢, 尤其是如果它拥有低于室温的玻璃化转变温度, 则所得的非织造产物可具有更接近于膜而不是织物的塌缩的构造。缓慢结晶的(共)聚合物将非常难以加工成所需结构。

[0072] 具有表现出比聚(对二氧杂环己酮)更大的可逆伸展性(即弹性)和更低的模量的材料将是有利的。某些富含对二氧杂环己酮的共聚物尤其可用于本申请。具体地, 在序贯添加型聚合中制备 9/91 摩尔 / 摩尔聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物 [9/91Cap/PDO], 从  $\epsilon$ -己内酯的第一阶段装料起始, 随后为对二氧杂环己酮的后续第二阶段。总初始装料为 7.5/92.5 摩尔 / 摩尔  $\epsilon$ -己内酯 / 对二氧杂环己酮。该共聚的细节参见实例 2。

[0073] 具有大于约 15 摩尔 % 的掺入  $\epsilon$ -己内酯水平、富含聚合对二氧杂环己酮的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物不适于本申请, 因为难以由此类共聚物制备熔喷非织造织物。据推测这可能是因为具有大于约 15 摩尔 % 的掺入  $\epsilon$ -己内酯、富含对二氧杂环己酮的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物表现出太高的弹性模量, 导致挤出纤维的“快速回缩”, 从而导致非常不合适的结块织物。合成和加工细节分别参见实例 1 和 5。

[0074] 共聚物 II:链段式、富含  $\epsilon$ -己内酯的聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物〔富含 Cap 的 Cap/PDO〕。

[0075] 聚( $\epsilon$ -己内酯)也是低 Tg(-60°C)半结晶聚酯。如先前讨论的, 该材料尽管具有低弹性模量, 但无法足够迅速地吸收以符合要求。然而, 已发现某些富含  $\epsilon$ -己内酯的共聚物尤其可用于本申请。具体地, 在序贯添加型聚合中制备 91/9 摆尔 / 摆尔聚( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮)共聚物 [91/9Cap/PDO], 从  $\epsilon$ -己内酯的第一阶段装料起始, 随后为对二氧杂环己酮的后续第二阶段。总初始装料为 75/25 摆尔 / 摆尔  $\epsilon$ -己内酯 / 对二氧杂环己酮。由于单体至聚合物的不完全转化和反应性的差异, 具有不同于进料组成的最终(共)聚合物组成并不希奇。发现共聚物的最终组成为 91/9 摆尔 / 摆尔  $\epsilon$ -己内酯 /

对二氧杂环己酮。该共聚的细节参见实例 3。

[0076] 具有大于约 20 摩尔% 的掺入对二氧杂环己酮水平、富含聚合  $\epsilon$ -己内酯的聚 ( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮) 共聚物不适于本申请, 因为难以由此类共聚物制备熔喷非织造织物。据推测这可能是因为具有大于约 20 摩尔% 的掺入对二氧杂环己酮水平、富含  $\epsilon$ -己内酯的聚 ( $\epsilon$ -己内酯-共-对二氧杂环己酮) 共聚物无法足够迅速地结晶, 从而导致不合适的织物。

[0077] 如本文讨论, 用于本发明的合适的合成可生物吸收聚合物包括富含对二氧杂环己酮的聚 (对二氧杂环己酮) 均聚物 (PDO) 和对二氧杂环己酮 /  $\epsilon$ -己内酯链段式共聚物。后面一类聚合物, 富含对二氧杂环己酮的聚 (对二氧杂环己酮-共- $\epsilon$ -己内酯) 家族应理想地含有至多约 15 摩尔% 的聚合  $\epsilon$ -己内酯。

[0078] 另外, 富含  $\epsilon$ -己内酯的对二氧杂环己酮 /  $\epsilon$ -己内酯链段式共聚物可用于本发明的实践中。该类聚合物, 富含  $\epsilon$ -己内酯的聚 (对二氧杂环己酮-共- $\epsilon$ -己内酯) 家族应理想地含有至多约 20 摩尔% 的聚合对二氧杂环己酮。

[0079] 可有利地采用的其它聚合物体系包括聚 (丙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯) 材料家族。在该类别内, 具有约 99 至约 65 摩尔% 的聚合丙交酯的富含聚合丙交酯的共聚物、和具有约 99 至约 85 摩尔% 的聚合  $\epsilon$ -己内酯的富含聚合  $\epsilon$ -己内酯的共聚物是可用的。

[0080] 可有利地采用的其它聚合物体系包括聚 (丙交酯-共-对二氧杂环己酮) 材料家族。在该类别内, 具有约 99 至约 85 摩尔% 的聚合丙交酯的富含聚合丙交酯的共聚物、和具有约 99 至约 80 摩尔% 的聚合对二氧杂环己酮的富含对二氧杂环己酮的共聚物是可用的。应当理解, 当需要更硬的材料时, 在该富含聚合丙交酯的聚 (丙交酯-共-对二氧杂环己酮) 材料家族中的共聚物可能是更可用的。

[0081] 可有利地采用的其它聚合物体系包括聚 (丙交酯-共-乙交酯) 材料家族。在该类别内, 具有约 99 至约 85 摩尔% 的聚合丙内酯的富含聚合丙交酯的共聚物、和具有约 99 至约 80 摩尔% 的聚合乙内酯的富含聚合乙交酯的共聚物是可用的。应当理解, 当需要更硬的材料时, 在该富含聚合丙交酯的聚 (丙交酯-共-乙交酯) 材料家族中的共聚物可能是更可用的。同样, 当需要更快速的吸收时间时, 在该富含聚合乙交酯的聚 (丙交酯-共-乙交酯) 材料家族中的共聚物可能是更可用的。

[0082] 可采用的另一个聚合物类别包括聚 (乙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯) 材料家族。在该类别内, 具有约 99 至约 70 摩尔% 的聚合乙交酯的富含聚合乙交酯的共聚物、和具有约 99 至约 85 摩尔% 的聚合  $\epsilon$ -己内酯的富含聚合  $\epsilon$ -己内酯的共聚物是可用的。应当理解, 当需要更快速的吸收时间时, 在该富含聚合乙交酯的聚 (乙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯) 材料家族中的共聚物可能是更可用的。同样, 当需要更柔软的材料时, 在该富含聚合  $\epsilon$ -己内酯的聚 (乙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯) 材料家族中的共聚物可能是更可用的。

[0083] 合适的天然聚合物包括但不限于胶原、去端肽胶原、弹性体和血纤维蛋白、以及它们的组合。在一个实施例中, 天然聚合物为胶原。在另一个实施例中, 天然聚合物的组合为非细胞网膜基质。

[0084] 依照于此, 现在将描述具有本文实用性的熔喷非织造方法。用于在熔喷非织造方法中使用的典型系统由以下元件组成: 挤出机、传输线、模具组件、热空气发生器、纤维网形成系统和卷绕系统。

[0085] 如本领域中技术人员所熟知,挤出机由加热的圆筒伴随定位在该圆筒内的旋转螺杆组成。挤出机的主要功能为熔融共聚物粒料或颗粒,并将它们进料给下一个元件。粒料在挤出机中的向前移动沿螺杆的螺纹之间的圆筒热壁。粒料在挤出机中的熔融起因于粘稠流动的热和摩擦以及在螺杆和圆筒壁之间的机械作用。传输线将使熔融的聚合物朝向模具组件移动。传输线可在一些设计中包括计量泵。计量泵可为用于将均匀熔体递送至模具组件的正位移、恒定体积装置。

[0086] 模具组件为熔喷方法的关键元件。它具有三个不同的部件:共聚物进料分配系统、喷丝头(毛细孔)和空气分配系统。共聚物进料分配将来自传输线的熔融共聚物引入分配通道/板,以均匀地进料每个个体毛细孔并进行热控制。从进料分配通道,共聚物熔体直接进入模具毛细管。共聚物熔体从这些孔中挤出,以形成细丝股线,所述细丝股线随后通过热空气稀释,以形成细纤维。在加工期间,使用外部加热器将整个模具组件分段加热,以获得所需的加工温度。在一个实施例中,对于 CAP/GLY25/75 共聚物约 210 至 280 °C、对于 PDO/CAP92.5/7.5 共聚物约 110 至 210 °C、和对于 PDS 均聚物 120 至 220 °C 的模具温度是可用的。在另一个实施例中,模具温度范围为对于 CAP/GLY25/75 共聚物约 210 °C 至约 260 °C、对于 PDO/CAP92.5/7.5 共聚物约 150 °C 至约 200 °C、和对于 PDS 均聚物约 160 °C 至约 210 °C。在另一个实施例中,约 100 至 2,000psi 的模具压力是可用的。在另一个实施例中,模具压力范围为约 100 至约 1200psi。

[0087] 空气分配系统供应高速热空气。高速空气使用空气压缩机生成。使压缩空气通过热交换单元,例如电或气体加热炉,以将空气加热至所需的加工温度。在一个实施例中,对于 CAP/GLY25/75 共聚物约 200 至 350 °C、对于 PDO/CAP92.5/7.5 共聚物约 180 至 300 °C、和对于 PDS 均聚物约 180 至 300 °C 的空气温度是可用的。在另一个实施例中,空气温度范围为对于 CAP/GLY25/75 共聚物约 220 °C 至约 300 °C、对于 PDO/CAP92.5/7.5 共聚物约 200 °C 至约 270 °C、和对于 PDS 均聚物约 200 °C 至约 270 °C。在另一个实施例中,约 5 至 50psi 的空气压力是可用的,并且在另一个实施例中,空气压力范围为约 5 至约 30psi。应认识到空气温度和空气压力可在一定程度上是设备依赖性的,但可通过适当的实验测定。

[0088] 熔融共聚物一从模具孔中挤出,高速热空气流就稀释共聚物流,以形成微纤维。对于采用的设备,约 1 至 100RPM 的螺杆速度是足够的。当含有微纤维的热空气流朝向收集器筛网前进时,它拉动大量周围空气,所述周围空气冷却并固化纤维。随后将固化的纤维无规铺设到收集筛网上,从而形成自粘合纤维网。可改变收集器速度和收集器与模具喷嘴的距离,以产生多种熔喷纤维网。对于采用的设备,约 0.1 至 100m/分钟的收集器速度是足够的。通常,对收集器筛网的内部施加真空,以撤回热空气并增强纤维铺设方法。

[0089] 通常将熔喷纤维网卷绕到管状芯上,并且还可根据最终使用要求进行加工。在一个实施例中,通过前述共聚物的熔喷挤出形成的非织造构造由具有范围为约 1 至 8 微米的纤维直径的微纤维构成。在另一个实施例中,微纤维具有范围为约 1 至 6 微米的纤维直径。

[0090] 出于多种原因,用于合成本发明的 TEBV 的熔喷方法相对于其它方法(包括静电纺丝)是有利的。例如,熔喷方法比其它方法对环境更好,因为它不需要溶剂以溶解聚合物。另一个优点是熔喷方法为一步方法,其中熔融聚合物树脂通过高速空气吹塑到收集器例如传送带或卷绕机上,以形成非纺织织物。此外,熔喷纤维的直径在 0.1 微米至 50 微米的范围内。广泛范围的纤维的组合提供具有大孔隙和孔隙率的支架。此外,具有微米 / 纳

米级纤维的复合材料支架可使用熔喷和静电纺纱支架的组合生产。静电纺纱支架可用作屏障,因为它拥有小得多的孔径,所述孔径可阻碍从一侧到另一侧的传送。另一个优点是轧制方法不需要用于移植物的胶以保持其管状形状,并且轧制方法不需要缝合线以增强移植物的强度。

[0091] TEBV 具有反映所需范围的总体尺寸,所述总体尺寸与细胞、细胞片、细胞裂解产物、组织糜和生物反应器方法中的一种或多种组合,将替换小直径、受损或患病的静脉或动脉血管。期望的尺寸包括但不限于:内径(优选3-7mm,最优选4-6mm);壁厚(优选0.1-1mm,最优选0.2-0.7mm);和长度(优选1-20cm,最优选2-10cm)。下表显示了聚(对二氧杂环己酮)构造的性能如何与天然血管的那些一致。

[0092]

	内径 (mm)	壁厚 (mm)	长度 (cm)	顺应性 (%)	爆裂压力 (mm Hg)	缝合线保持 (gmf)	拉伸 (峰值应力)
PDO	2 & 5	0.5	1-20	0.5-1	1500-2500	310	5MPa
血管	2 & 5	0.5-0.7	1-20	0.2-10	1500-4500	100-500	2-20MPa

[0093] TEBV 具有反映所需范围的物理性能,所述物理性能与细胞、细胞片、细胞裂解产物、组织糜和生物反应器方法中的一种或多种结合,将替换小直径、受损或患病的静脉或动脉血管。期望的物理性能包括但不限于:顺应性(优选0.2-10%,最优选0.7-7%);缝合线保持强度(优选100gm-4Kg,最优选100-300gm);爆裂强度/压力(优选1000-4500mm Hg,最优选1500-4500mm Hg,其中在生物反应器方法期间大于100mm Hg);抗打结性(在所有方法阶段期间的处理期间抵抗打结,包括细胞接种、生物反应器、植入、患者的寿命);和体外强度保持(1天-1年维持足够的强度,直至细胞和细胞外基质(“ECM”)生长克服TEBV的物理性能损失;优选在生物反应器“流动”条件下的1天-3个月)。TEBV 还应具有期望的拉伸性能(径向和轴向),其包括但不限于:纵向/轴向的弹性模量(MPa)(优选1-200;最优选5-100)和正交/径向(优选0.1-100,最优选0.5-50)和无规(优选0.1-100,最优选0.5-50)和湿润/纵向(优选5-100,优选25-75);纵向/轴向的峰值应力(MPa)(优选1-30;最优选2-20)和正交/径向(优选0.5-15n,最优选1-10)和无规(优选0.5-15,最优选1-10)和湿润/长(优选1-30;最优选2-20);纵向/轴向的失效应变(%) (优选1-200;最优选5-75)和正交/径向(优选5-400,最优选10-300)和无规(优选5-400,最优选10-300)和湿润/长(优选1-200;最优选20-100)。

[0094] TEBV 具有反映所需范围的形态,所述形态与细胞、细胞片、细胞裂解产物、组织糜和生物反应器方法中的一种或多种结合,将替换小直径、受损或患病的静脉或动脉血管。期望的形态包括但不限于:孔径(优选1-200um,最优选小于100um);孔隙率(优选40-98%,最优选60-95%);表面积/体积(优选0.1-7m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>,最优选0.3-5.5m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>);透水性(优选在80-120mm Hg下1-10mL cm<sup>2</sup>/分钟,最优选在120mmHg下<5mL cm<sup>2</sup>/分钟);和聚合物/纤维的取向(允许适当的细胞接种、附着、生长和ECM形成)。聚合物/纤维取向还将允许适当的细胞迁移,并且对于组织糜碎片是重要的,使得细胞将迁移出碎片并居于TEBV。

[0095] TEBV 具有反映TEBV的所需性能的生物相容性,所述生物相容性与细胞、细胞片、细胞裂解产物、组织糜和生物反应器方法中的一种或多种结合,将替换小直径、受损或患病的静脉或动脉血管。期望的生物相容性包括但不限于:吸收(优选6-24个月,以允许最大

体积的 TEBV 被细胞和 ECM 占据) ;组织反应(最低限度) ;细胞相容性(附着、活力、生长、迁移和分化不受 TEBV 的负面影响) ;残余溶剂(最低限度) ;残余 EtO(最低限度) ;和血液相容性(非血栓形成的)。

[0096] 组织工程血管支架通过以下方法制备：

[0097] 如上所述提供具有内表面和外表面的第一编织网管，并置于芯轴上。然后，如上所述提供熔喷片，并且轧制到第一编织网管的外表面上。接下来，将第二编织网管定位在轧制熔喷片之上。

[0098] 在一个实施例中，组织工程血管还包含细胞。可与 TEBV 组合的合适细胞包括但不限于：干细胞，例如多潜能或多能干细胞；祖细胞，例如平滑肌祖细胞和血管内皮祖细胞；胚胎干细胞；产后组织来源的细胞，例如胎盘组织来源的细胞和脐带组织来源的细胞；内皮细胞，例如血管内皮细胞；平滑肌细胞，例如血管平滑肌细胞；来源于脂肪组织的前体细胞；和动脉细胞，例如来源于桡动脉以及左和右乳房内动脉 (IMA) (也称为胸廓内动脉) 的细胞。

[0099] 在一个实施例中，细胞为人脐带组织来源的细胞 (hUTC)。用于分离和收集人脐带组织来源的细胞 (hUTC) (也称为脐带来源的细胞 (UDC)) 的方法描述于美国专利号 7,510,873 中，所述专利以引用方式全文并入本文。在另一个实施例中，TEBV 还包含人脐带组织来源的细胞 (hUTC) 以及一种或多种其它细胞。一种或多种其它细胞包括但不限于血管平滑肌细胞 (SMC)、血管平滑肌祖细胞、血管内皮细胞 (EC)、或血管内皮祖细胞、和 / 或其它多潜能或多能干细胞。在 TEBV 上与一种或多种其它细胞组合的 hUTC 可增强例如 EC 和 SMC 在 TEBV 上的接种、附接和增殖。hUTC 还可促进 EC 或 SMC 或祖细胞在 TEBV 构造中的分化。这可促进 TEBV 在体外培养期间的成熟以及在体内植入期间的移入。hUTC 可提供营养支持或提供并增强 ECM 蛋白质的表达。细胞包括 hUTC 的营养效应可导致患者的血管平滑肌或血管内皮的增殖。细胞包括 hUTC 的营养效应可诱导血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、骨骼肌祖细胞、血管平滑肌祖细胞或血管内皮祖细胞迁移至再生血管的一个或多个部位。

[0100] 细胞可从患者收获(在手术前或在手术期间，以修复组织)，并且细胞可在灭菌条件下加工以提供特定细胞类型。本领域中技术人员将知道用于收获和提供如上所述的细胞的常规方法，例如 *Osteoarthritis Cartilage* 《(骨关节炎与软骨》2007 年 2 月；15(2)：226-31 中所述，并且以引用方式全文并入本文。在另一个实施例中，细胞进行基因修饰，以表达负责促血管发生活性、抗炎活性、细胞存活、细胞增殖或分化或免疫调节的所关注基因。

[0101] 细胞可接种在 TEBV 上短时间段，例如小于一天，正好在植入之前，或培养更长的时间，例如大于一天，以允许在植入之前在接种的 TEBV 内的细胞增殖和细胞外基质合成。在一个实施例中，将单个细胞类型接种在 TEBV 上。在另一个实施例中，将一种或多种细胞类型接种在 TEBV 上。多种细胞策略可与这些支架一起使用(即，自体的、异源的、异种的细胞等)。在一个实施例中，可将平滑肌细胞接种在 TEBV 的外腔上，并且在另一个实施例中，可将内皮细胞接种在 TEBV 的内腔中。细胞以足以提供汇合细胞层的量接种。优选地，细胞接种密度为约  $2 \times 10^5 / \text{cm}^2$ 。

[0102] 在另一个实施例中，组织工程血管还包含细胞片。细胞片可由 hUTC 或其它细胞类型制成。制备细胞片的方法在美国申请号 11/304,091 中描述，所述美国申请于 2006 年 7

月 13 日作为美国专利公开号 US2006-0153815A1 公开，并且以引用方式全文并入本文。细胞片使用温敏聚合物涂覆的皿生成，并且允许伴随温度下降收获完整的细胞片。作为另外一种选择，制备细胞片的其它方法包括但不限于在聚合物膜上生长细胞片形式的细胞。选择的细胞可在玻璃、陶瓷或表面处理的合成聚合物的表面上培养。例如，已经受表面处理如  $\gamma$  射线照射或硅涂层的聚苯乙烯可用作用于细胞培养的表面。生长至超过 85% 汇合的细胞在细胞生长支持装置上形成细胞片层。细胞片层可使用蛋白水解酶例如胰蛋白酶或分散酶与细胞生长支持装置分离。还可使用非酶细胞离解。非限制性例子包括以商品名 CELLSTRIPPER（弗吉尼亚州赫恩登市的 Mediatech 有限公司（Mediatech, Inc., Herndon, Va.））出售的螯合剂混合物，其是设计为使培养中的附着细胞轻轻脱落，同时减少与酶处理相关联的损害危险的非酶细胞离解溶液。

[0103] 作为另外一种选择，由其收集的培养细胞的细胞生长支持装置的表面可为床，所述床由细胞无需蛋白水解酶而与之分离的材料或化学材料制成。床材料可包含支撑物和其上的涂层，其中所述涂层由聚合物或共聚物形成，所述聚合物或共聚物具有对于在 0°C 至 80°C 范围内的水的临界溶解温度。

[0104] 在一个实施例中，通过将细胞片铺设在熔喷片上并且然后在管上轧制片，将一个或多个细胞片与如本文所述的 TEBV 组合。一个或多个细胞片可具有与本文上文描述的相同的细胞类型或不同的细胞类型。在一个实施例中，可组合多重细胞片，以形成稳固的血管构造。例如，由内皮细胞和平滑肌细胞制成的细胞片可与支架组合，以形成 TEBV。作为另外一种选择，其它细胞类型例如 hUTC 细胞片可与内皮细胞片和支架组合，以形成 TEBV。此外，由 hUTC 制成的细胞片可包裹在预形成的 TEBV 周围，以提供支持构造成熟的营养因子，所述预形成的 TEBV 由支架、EC 和 SMC 组成。

[0105] 细胞片可在熔喷片上生长，以对细胞片提供增强和机械性能。在用细胞接种支持装置之前，通过将可生物降解或不可生物降解的增强构件置于支持装置的底部处，可形成增强的细胞片。增强构件如本文上文所述。产生的细胞片层将已掺入增强支架，从而对细胞片层提供附加的强度，这可无需背衬层来操作。优选的增强支架为由聚（对二氧杂环己酮）构成的网。该网可置于 Corning<sup>®</sup> 超低附接皿的底部处。然后可将细胞接种到皿上，使得它们将形成细胞-细胞相互作用，而且当它们与网相互作用时，结合到网。这将产生具有更好强度和处理特性的增强的细胞片。此类增强的细胞片可被轧制到 TEBV 中，或者增强的细胞片层可被设置在支架（如上所述）上。

[0106] 在另一个实施例中，细胞片是遗传工程的。遗传工程的细胞片包含细胞群体，其中所述细胞群体的至少一种细胞由外源多核苷酸转染，使得外源多核苷酸表达诊断和 / 或治疗产品（例如多肽或多核苷酸），以有助于组织愈合、替换、维持和诊断。本文可采用的“所关注蛋白质”（及其编码基因）的例子包括但不限于细胞因子、生长因子、趋化因子、趋化肽、金属蛋白酶的组织抑制剂、激素、刺激性或抑制性的血管生成调节剂、免疫调节蛋白质、神经保护和神经再生蛋白质以及细胞凋亡抑制剂。更具体地，优选的蛋白质包括但不限于促红细胞生成素（EPO）、EGF、VEGF、FGF、PDGF、IGF、KGF、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\delta$ 、MSH、TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1、BDNF、GDF-5、BMP-7 和 IL-6。

[0107] 在另一个实施例中，组织工程血管还包含细胞裂解产物。细胞裂解产物可得自细胞，所述细胞包括但不限于干细胞，例如多潜能或多能干细胞；祖细胞，例如平滑肌祖细胞

和血管内皮祖细胞；胚胎干细胞；产后组织来源的细胞，例如胎盘组织来源的细胞和脐带组织来源的细胞，内皮细胞，例如血管内皮细胞；平滑肌细胞，例如血管平滑肌细胞；来源于脂肪组织的前体细胞；和动脉细胞，例如来源于桡动脉以及左和右乳房内动脉（IMA）（也称为胸廓内动脉）的细胞。可刺激细胞裂解产物和细胞可溶性级分，以沿血管平滑肌或血管内皮途径分化。此类裂解产物及其级分具有许多实用性。例如，在体内使用裂解产物可溶性级分（即，基本上不含膜）允许在患者中异源的地使用有益的胞内环境，而不引入可观量的最可能引发排斥或其它不利免疫学应答的细胞表面蛋白质。

[0108] 溶解细胞的方法是本领域所熟知的，并且包括机械破碎、酶破碎、化学破碎或它们的组合的多种方法。此类细胞裂解产物可直接由在其生长培养液中的细胞制备（因此包含分泌的生长因子等），或可由在例如 PBS 或其它溶液中洗涤的不含培养液的细胞制备。通过将 TEBV 置于细胞培养板中，并且将细胞裂解上清液加到 TEBV 上，细胞裂解产物可用于形成根据本发明的 TEBV。加载裂解产物的 TEBV 然后可置于冻干机中用于冻干。

[0109] 在另一个实施例中，组织工程血管还包含组织糜。组织糜具有至少一种可从组织碎片迁移至 TEBV 上的活细胞。更优选地，组织糜含有有效量的细胞，所述有效量的细胞可从组织碎片中迁移并且开始居于 TEBV。组织糜可得自一种或多种组织源，或者可得自一种源。组织糜源包括但不限于肌肉组织，例如骨骼肌组织和平滑肌组织；血管组织，例如静脉组织和动脉组织；皮肤组织，例如内皮组织；和脂肪组织。

[0110] 组织糜通过首先使用适当的收获工具从供体（自体的、异源的或异种的）中获得组织样品进行制备。然后或者在收集组织时，将组织样品细细切碎并分成小碎片，或者作为另外一种选择，组织样品可在它在体外收获并收集后切碎。在其中组织样品在它收获后切碎的实施例中，组织样品可在磷酸盐缓冲盐水中洗涤三次。然后在少量例如约 1mL 生理缓冲溶液，例如磷酸盐缓冲盐水或基质消化酶例如在 Ham's F12 培养基中的 0.2% 的胶原酶的存在下，可将组织切碎成小碎片。将组织切碎成大小大约 0.1 至 1mm<sup>3</sup> 的碎片。切碎组织可通过多种方法完成。在一个实施方案中，使用两个无菌手术刀在平行和相对方向切割来完成切碎，并且在另一个实施方案中，可通过自动将组织分成所需大小颗粒的加工工具来切碎组织。在一个实施方案中，可使用本领域普通技术人员已知的多种方法中的任一，将组织糜与生理流体分离并浓缩，所述方法例如筛分法、沉淀法或离心法。在一些组织糜被过滤并浓缩的实施方案中，组织糜悬浮液优选在悬浮液中保持少量流体，防止组织变干。

[0111] 通过将活组织的悬浮液沉积到生物相容性 TEBV 上，使得组织和 TEBV 变得结合，切碎的活组织的悬浮液可用于制备根据本发明的 TEBV。优选地，组织与 TEBV 的至少一部分结合。TEBV 可立即植入受试者中，或作为另外一种选择，构造可在有效维持组织样品的活力的无菌条件下温育。

[0112] 在本发明的另一方面，组织糜可由施加两种不同组织糜源组成（例如一个表面可装载有内皮组织糜，并且另一个表面可装载有平滑肌组织糜）。

[0113] 在一个实施例中，通过与生物活性剂组合来增强组织工程血管和细胞、细胞片、细胞裂解产物或组织糜中的一种或多种。合适的生物活性剂包括但不限于抗血栓发生剂、抗炎剂、免疫抑制剂、免疫调节剂、促血管发生剂、抗细胞凋亡剂、抗氧化剂、生长因子、血管生成因子、肌再生或肌保护药物、条件培养基、细胞外基质蛋白例如胶原、去端肽胶原、层粘连蛋白、纤粘蛋白、玻连蛋白、腱糖蛋白、整联蛋白、糖胺聚糖（透明质酸、硫酸软骨素、硫酸

皮肤素、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸角质素等等)、弹性蛋白和纤维蛋白;生长因子和 / 或细胞因子,例如血管内皮细胞生长因子、血小板来源的生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子和转化生长因子。

[0114] 来自如本文先前描述的细胞的条件培养基允许由待在患者内异源的地使用的细胞分泌的有益营养因子,而不引入可引发排斥或其它不利免疫学应答的完整细胞。通过在培养液中培养细胞,然后从培养液中移除细胞来制备条件培养液。由细胞群体包括 hUTC 制备的条件培养液可按原样使用,还例如通过超滤或冻干浓缩,或甚至干燥,部分纯化,与如本领域已知的药学可接受的载体或稀释剂组合,或与其它生物活性剂组合。条件培养基可单独在体外或在体内使用,或例如与自体或异源的活细胞组合。如果在体内引入,可将条件培养液局部地引入到治疗部位处,或引入到治疗部位远侧以向患者提供需要的细胞生长或营养因子。该相同培养基还可用于 TEBV 的成熟。作为另外一种选择,在用 EC 和 SMC 两者接种前, hUTC 或其它细胞条件培养基还可在 TEBV 上冻干。

[0115] 从制造的角度来看, hUTC 或其它细胞或条件培养基可缩短 TEBV 的体外培养或制造时间。这还将导致使用更少的起始细胞,使 EC 和 SMC 的自体源成为更可行的选项。

[0116] 在一个实施例中,还包含细胞、细胞片、细胞裂解产物或组织糜的组织工程血管通过与生物反应器方法组合得到增强。这些组织工程血管可使用或不使用生物反应器方法进行培养。TEBV 可使用多种细胞培养生物反应器进行培养,所述细胞培养生物反应器包括但不限于旋转瓶、旋转壁式 (RWV) 生物反应器、基于灌注的生物反应器或其组合。在一个实施例中,细胞培养生物反应器为旋转壁式 (RWV) 生物反应器或基于灌注的生物反应器。基于灌注的生物反应器由用于固定 TEBV 的装置组成,并且允许培养基流经 TEBV 的腔,并且还可允许在 TEBV 的内 (腔) 和外表面两者上接种和培养细胞。灌注生物反应器还可具有生成脉动流动和多种压力用于在植入前使细胞接种的 TEBV 条件化的能力。在生物反应器方法期间的脉动流动应力优选为经过 1 天 -1 年 1-25 达因 / cm<sup>2</sup>,并且更优选经过 2-4 周从 1-25 达因 / cm<sup>2</sup> 逐渐增加。

[0117] 具有细胞、细胞片、细胞裂解产物或组织糜和任选的生物活性剂的 TEBV 可培养更长的时间,例如大于一天,以允许在植入前在 TEBV 内的细胞增殖和基质合成。将细胞片、细胞裂解产物或组织糜施加于如本文上文描述的 TEBV,并且转移到生物反应器用于更长期的培养,或更优选地,在生物反应器内接种且培养。还可序贯使用多重生物反应器,例如一个用于细胞的初始接种,并且另一个用于长期培养。

[0118] 使用生物反应器在 TEBV 上接种且培养细胞的方法可用多重细胞类型序贯重复,例如将平滑肌细胞接种且培养一段时间,随后接种且培养内皮细胞,或用多重细胞类型同时重复(例如平滑肌细胞在支架的外表面上,而内皮细胞在支架的内表面(腔)上)。TEBV 可培养或不培养一段时间,以促进成熟。生物反应器条件可关于促进构造的成熟加以控制。在培养期后,可将构造取出并植入动物或人中的血管部位内。

[0119] 一般的细胞培养条件包括 37°C 的温度和 5% CO<sub>2</sub>。接种细胞的构造将在维持在生理 pH 下或附近的生理缓冲盐溶液中培养。培养基可补充有氧,以支持代谢呼吸。培养基可为标准制剂或进行修饰以最佳地支持构造中的细胞生长和成熟。培养基可含有缓冲剂、盐、氨基酸、葡萄糖、维生素及其它细胞营养素。培养基还可含有选择为在构造内建立内皮或平滑肌细胞的生长因子。这些的例子可包括 VEGF、FGF2、血管他丁、内皮他丁、凝血酶和血管

紧张素 II。培养基还可在构造内灌注，以促进构造的成熟。这可包括在压力和流速下在器皿的腔内流动，所述压力和流速可为或接近构造在植入后可暴露于其的值。

[0120] 培养基对于待培养的细胞类型是特异性的（即，内皮培养基用于内皮细胞和平滑肌细胞培养基用于 SMC）。尤其对于灌注生物反应器，存在加以考虑的其它考虑因素例如但不限于剪切应力（与流速有关）、氧张力和压力。

[0121] TEBV 还可进行电刺激，以增强不同细胞类型的附接或增殖。电刺激可在 TEBV 制造前的细胞培养和扩增期间、在 TEBV 的成熟期期间或在植入期间执行。细胞包括 hUTC 还可在条件培养基的生产期间进行电刺激。

[0122] 本发明还提供了在需要修复的血管上的位置处插入上述 TEBV 用于组织修复或再生的方法。这些 TEBV 结构尤其可用于在两种或更多种不同组织类型之间的组织再生。对于在最简单情况下的多细胞系统，一个细胞类型可存在于支架的一侧上，并且第二细胞类型存在于支架的另一侧上。此类再生的例子可为具有在外部上的平滑肌和在内部上的内皮细胞的血管组织，以再生血管结构。该方法可通过同时或以逐步方式在熔喷片的任一侧上培养不同细胞类型来实现。

[0123] 本发明还涉及使用通过本文描述的方法制备的 TEBV 处理组织的方法。TEBV 可在动静脉移植术、冠状动脉移植术或外周动脉移植术中使用。例如，在用于治疗终末期肾衰竭患者的典型动静脉 (AV) 外科手术中，外科医生作出通过皮肤和前臂的肌肉的切口。选择动脉和静脉（通常为桡动脉和头静脉）并且在各自内作出切口。TEBV 然后用于使动脉和静脉的端部吻合。然后关闭肌肉和皮肤。在移植物已适当愈合 (4-6 周) 后，成功的旁路可用于治疗患者的血液。

[0124] 在冠状动脉旁路 (CABG) 手术中，TEBV 将用于患有动脉硬化的患者，所述动脉硬化是特征在于已增厚、已丧失弹性且已钙化的动脉壁的常见动脉病症。这导致血液供应的降低，所述降低可能导致对心脏的损害、中风和心脏病发作。在典型的 CABG 手术中，外科医生经由胸骨切开术打开胸部。心脏的功能由心肺机接管。定位患病动脉，并且将 TEBV 的一个端部缝到阻塞外的冠状动脉上，并且将另一个端部附接到主动脉。使心脏复苏，将胸骨绑在一起，并且将切口缝合关闭。在几周内，成功的旁路手术完全愈合并且患者功能正常。

[0125] 以下实例为本发明的原理和操作的示例性说明，尽管不限于本发明。一旦具有本公开的有益效果，在本发明的范围和实质内的许多附加实施例对本领域中技术人员将变得显而易见。

[0126] 实例 1：以 17/83 摩尔的链段式富含对二氧杂环己酮的聚 (ε - 己内酯 - 共 - 对二氧杂环己酮) 三嵌段共聚物的合成

[0127] 使用配备有搅拌的 10 加仑不锈钢油夹套反应器，加入 4,123 克 ε - 己内酯连同 63.9 克二甘醇和 16.6mL 0.33M 辛酸亚锡的甲苯溶液。在初始装料后，进行在向上方向使用以 6RPM 旋转速度搅拌的吹扫循环。将反应器抽真空至小于 550mTorr 的压力，随后引入氮气。将循环再重复一次，以确保干燥的气氛。在最终氮吹扫结束时，将压力调节至略微超过一个大气压。通过将油控制器设定在 195°C 下以 180°C / 小时的速率加热器皿。该反应从油温达到 195°C 的时间持续 6 小时 10 分钟。

[0128] 在下一个阶段中，将油控制器设定点降低到 120°C，并且从熔融槽加入 20,877 克熔融的对二氧杂环己酮单体，伴随在向上方向 7RPM 的搅拌速度 70 分钟。在反应结束时，

将搅拌器速度减小至 5RPM，并且将聚合物从器皿排放到合适的容器中。将容器置于设定为 80°C 的氮烘箱中 4 天的时间。在该固态聚合步骤期间，在烘箱中维持恒定氮流，以减少水分诱导的降解。

[0129] 然后从容器中取出结晶聚合物，并且置于设定为大约 -20°C 的冷冻机内最少 24 小时。然后从冷冻机中取出聚合物并置于配有分级筛的坎伯兰 (Cumberland) 制粒机中，以使聚合物颗粒尺寸减小至 3/16 英寸。然后筛分颗粒，以去除任何“细粉”并称重。研磨和筛分的聚合物的净重为 19.2kg，接下来将其置于 3 立方英尺帕特森 - 凯利 (Patterson-Kelley) 转筒式干燥机中，以去除任何残余单体。将干燥机关闭，并且将压力减小至小于 200mTorr。一旦压力低于 200mTorr，干燥机旋转以 5-10RPM 的旋转速度启动，不含加热 10 小时。在 10 小时后，油温以 120°C / 小时的加热速率设定为 80°C。油温在大约 80°C 下维持 32 小时的时间。在加热周期结束时，允许分批冷却 3 小时的时间，同时维持旋转和真空。通过用氮给器皿增压，打开排放阀并允许聚合物颗粒下行进入等待器皿中用于长期贮存，从干燥机中排放聚合物。

[0130] 长期贮存器皿是气密的，并且配备有允许抽真空的阀，使得树脂贮存于真空下。如在六氟异丙醇中在 25°C 下和在 0.10g/dL 的浓度下所测量，干燥树脂表现出 1.1dL/g 的特性粘度。凝胶渗透色谱法分析显示大约 43,100 道尔顿的重均分子量。核磁共振分析证实树脂含有 83.0 摩尔% 的聚（对二氧杂环己酮）和 16.2 摆尔% 的聚（ $\epsilon$ -己内酯），具有小于 1.0% 的残余单体含量。

[0131] 实例 2：以 9/91 摆尔的链段式富含对二氧杂环己酮的聚（ $\epsilon$ -己内酯 - 共 - 对二氧杂环己酮）三嵌段共聚物（富含 PDO 的 Cap/PDO 共聚物）的合成

[0132] 使用配备有搅拌的 10 加仑不锈钢油夹套反应器，加入 4,123 克  $\epsilon$ -己内酯连同 90.2 克二甘醇和 23.4mL 0.33M 辛酸亚锡的甲苯溶液。第一阶段中的反应条件密切匹配实例 1 中的那些。

[0133] 在第二共聚阶段中，将油控制器设定点降低到 120°C，并且从熔融槽加入 32,089 克熔融的对二氧杂环己酮单体，伴随在向下方向 7.5RPM 的搅拌旋转 40 分钟。然后将油控制器设定为 115°C 20 分钟，然后设定为 104°C 一小时 45 分钟，并且最后在排放之前设定为 115°C 15 分钟。后固化阶段 (80°C / 4 天) 以及研磨和筛分工序根据实例 1 进行。研磨和筛分的聚合物的净重为 31.9kg，然后将其置于 3 立方英尺帕特森 - 凯利转筒式干燥机中，用于根据实例 1 中所述的条件去除单体。

[0134] 如在六氟异丙醇中在 25°C 下和在 0.10g/dL 的浓度下所测量，干燥树脂表现出 0.97dL/g 的特性粘度。凝胶渗透色谱法分析显示大约 33,000 道尔顿的重均分子量。核磁共振分析证实树脂含有 90.4 摆尔% 的聚（对二氧杂环己酮）和 8.7 摆尔% 的聚（ $\epsilon$ -己内酯），具有小于 1.0% 的残余单体含量。

[0135] 实例 3：以 91/9 摆尔的链段式富含  $\epsilon$ -己内酯的聚（ $\epsilon$ -己内酯 - 共 - 对二氧杂环己酮）三嵌段共聚物（富含 Cap 的 Cap/PDO 共聚物）的合成 [75/25Cap/PDO 的初始进料装料]

[0136] 使用配备有搅拌的 10 加仑不锈钢油夹套反应器，加入 18,492 克  $\epsilon$ -己内酯连同 19.1 克二甘醇和 26.2mL 0.33M 辛酸亚锡的甲苯溶液。在初始装料后，启动在向下方向使用以 10RPM 旋转速度搅拌的吹扫循环。将反应器抽真空至小于 500mTorr 的压力，随后引入氮

气。将循环再重复一次，以确保干燥的气氛。在最终氮吹扫结束时，将压力调节至略微超过一个大气压。搅拌器的旋转速度在向下方向减小至 7RPM。通过将油控制器设定在 195°C 下以 180°C / 小时的速率加热器皿。该反应从油温达到 195°C 的时间持续 4 小时。在该时间后，该反应在真空下持续附加的 1/2 小时，以去除未反应的  $\epsilon$ -己内酯单体。

[0137] 在第二共聚阶段，将油控制器设定点降低到 180°C，并且从熔融槽加入 5,508 克熔融的对二氧杂环己酮单体，伴随在向下方向 10RPM 的搅拌器速度 15 分钟。搅拌器速度然后在向下方向减小至 7.5RPM。然后将油控制器设定为 150°C 30 分钟，然后设定为 115°C 一小时 15 分钟，然后设定为 110°C 20 分钟，并且最后在排放之前 15 分钟设定为 112°C 30 分钟。

[0138] 在最终反应周期结束时，搅拌器速度在向下方向减小至 2RPM，并且将聚合物从器皿排放到合适的容器中。在冷却后，从容器中取出聚合物，并且置于设定为大约 -20°C 的冷冻机中最少 24 小时。然后从冷冻机中取出聚合物并置于配有分级筛的坎伯兰制粒机内，以使聚合物颗粒尺寸减小至 3/16 英寸。然后筛分颗粒，以去除任何“细粉”并称重。研磨和筛分的聚合物的净重为 17.5kg，然后将其置于 3 立方英尺帕特森-凯利转筒式干燥机中，以去除任何残余单体。

[0139] 将干燥机关闭，并且将压力减小至小于 200mTorr。一旦压力低于 200mTorr，干燥机旋转以 5-10RPM 的旋转速度启动，不含加热 10 小时。在 10 小时时间后，油温以 120°C / 小时的加热速率设定为 40°C。油温在 40°C 下维持 32 小时的时间。在加热周期结束时，允许分批冷却 4 小时的时间，同时维持旋转和真空。通过用氮气增压，打开排放阀并允许聚合物颗粒下行进入等待器皿中用于长期贮存，从干燥机中排放聚合物。

[0140] 长期贮存器皿是气密的，并且配备有允许抽真空的阀，使得树脂贮存于真空下。如在六氟异丙醇中在 25°C 下和在 0.10g/dL 的浓度下所测量，干燥树脂表现出 2.01dL/g 的特性粘度。凝胶渗透色谱法分析显示大约 71,000 道尔顿的重均分子量。核磁共振分析证实树脂含有 8.61 摩尔% 的聚（对二氧杂环己酮）和 90.88 摩尔% 的聚（ $\epsilon$ -己内酯），具有小于 1.0% 的残余单体含量。

#### [0141] 实例 4：由 9/91Cap/PDO 共聚物制成的熔喷非织造物

[0142] 在配备有单螺杆挤出机的具有上述类型的六英寸熔喷非织造物线上，将具有 33,000 道尔顿重均分子量的 9/91Cap/PDO（如实例 2 中所述制备）共聚物挤出成熔喷非织造物。该方法涉及将固体聚合物粒料喂入挤出机上的进料斗中。挤出机具有 1-1/4”的单根螺杆，其具有三个加热区，所述加热区使聚合物逐渐熔融，并通过连接器或传输线将熔融聚合物挤出。最后，将熔融聚合物推入含有许多毛细孔的模具组件中，毛细孔出现小直径纤维。使用高速热空气在纤维出现时使纤维直径在模具出口处减小。距离模具出口约 6 英寸的是旋转收集滚筒，纤维网沉积在其上并被传送到卷绕线轴。熔喷线为如 Buntin、Keller 和 Harding 在美国专利号 3,978,185 中所述的标准设计，该专利的内容据此以引用方式全文并入。所用的模具具有 210 个毛细孔，具有每个孔 0.018 英寸的直径。加工条件和所得熔喷非织造物的性能在下表中列出，其遵循：

#### [0143] 9/91Cap/PDO 共聚物的熔喷加工的实验条件

[0144]

样品	1	2	3
----	---	---	---

<u>加工条件 :</u>			
模具温度 (°C)	184	183	182
模具压力 (psi)	400	400	400
气温 (°C)	255	255	255
气压 (psi)	16	16	16
计量泵速度 (rpm)	2.3	2.3	2.3
通过量 (克 / 孔 / 分钟)	0.161	0.161	0.161
收集器速度 (米 / 分钟)	2.70	5.49	10.98
<u>非织造物性能 :</u>			
基重 (克)	40	20	10
纤维直径 (微米)	3.0-6.0	3.0-6.0	3.0-6.0
平均孔径 (微米)	26.5	35.7	44.1

[0145] 实例 5 :由 17/83Cap/PDO 共聚物制成的熔喷非织造物

[0146] 在配备有单螺杆挤出机的具有上述类型的六英寸熔喷非织造物线上, 将具有 43,100 道尔顿重均分子量的 Cap/PD017/83(如实例 1 中所述制备) 共聚物挤出成熔喷非织造物。该方法涉及将固体聚合物粒料喂入挤出机上的进料斗中。挤出机具有 1-1/4" 的单根螺杆, 其具有三个加热区, 所述加热区使聚合物逐渐熔融, 并通过连接器或传输线将熔融聚合物挤出。最后, 将熔融聚合物推入含有许多毛细孔的模具组件中, 毛细孔出现小直径纤维。使用高速热空气在纤维出现时使纤维直径在模具出口处减小。距离模具出口约 6 英寸的是旋转收集滚筒, 纤维网沉积在其上并被传送到卷绕线轴。熔喷线为如 Buntin、Keller 和 Harding 在美国专利号 3,978,185 中所述的标准设计, 该专利的内容据此以引用方式全文并入。所用的模具具有 210 个毛细孔, 具有每个孔 0.018 英寸的直径。与 Cap/PD010/90 的先前实例中相似的加工条件用于制备非织造物。然而, Cap/PD017/83 太过弹性且容易伸长。此外, Cap/PD017/83 固化太慢, 以形成用于熔喷非织造物的纤维形状。它形成极大尺寸的纤维和 / 或粒状颗粒。因此, 实验指示 Cap/PD017/83 不适于制备熔喷非织造物。

[0147] 实例 6A :由 25/75 ε - 己内酯 / 乙交酯共聚物制成的熔喷非织造物

[0148] 该实例示出将 ε - 己内酯 / 乙交酯 25/75 共聚物 (最终摩尔组成) 加工成熔喷非织造物构造。在该实例中使用的共聚物可通过名称为 “Monocryl® suture, a new ultra-pliable absorbable monofilament suture (Monocryl® 缝合线, 新的超柔韧可吸收单丝缝合线)” Biomaterials《(生物材料》, 第 16 卷, 第 15 期, 1995 年 10 月, 第 1141-1148

页的论文中概述的方法进行制备。

[0149] 在配备有单螺杆挤出机的六英寸熔喷非织造物线上, 将  $\epsilon$ -己内酯 / 乙交酯共聚物挤出成熔喷非织造物, 所述  $\epsilon$ -己内酯 / 乙交酯共聚物具有 25 摩尔% 的聚合  $\epsilon$ -己内酯和 75 摩尔% 的聚合乙交酯的组成, 并且具有 1.38dL/g 的特性粘度 (IV)。熔喷线为如由 Buntin、Keller 和 Harding 在 US3, 978, 185 中所述的标准设计。

[0150] 采用的方法涉及将固体聚合物粒料进料到挤出机上的进料斗中。挤出机配备有 1-1/4" 直径的单根螺杆, 其具有三个加热区。挤出机逐渐使聚合物熔融, 并通过连接器或传输线传送熔体。最后, 将熔融聚合物推入含有许多毛细孔 (以常规线性方式布置) 的模具组件中, 小直径纤维从所述毛细孔中穿出。使用高速热空气在纤维出现时使纤维直径在模具出口处减小。将从模具组件产生的纤维网沉积到定位成距离模具出口约 6 英寸的旋转收集滚筒上。纤维网然后被传送到卷绕线轴上。所用的模具具有 210 个毛细孔, 具有每个孔 0.014 英寸的直径。加工条件和所得熔喷非织造构造的性能在下表 1 中列出。

[0151] 表 1 : 加工条件和所得熔喷非织造物性能。

[0152]

样品	1	2
<u>加工条件 :</u>		
模具温度 (°C)	237	236
模具压力 (psi)	350	350
气温 (°C)	270	270
气压 (psi)	17	17
挤出机速度 (rpm)	8.1	8.1
通过量 (克 / 孔 / 分钟)	0.188	0.188
收集器速度 (米 / 分钟)	4.2	8.0
<u>非织造物性能 :</u>		
基重 (克)	38	20
纤维直径 (微米)	2.5-6.0	2.5-6.0
平均孔径 (微米)	19.9	30.5

[0153]

[0154] 实例 6B : 由聚 (对二氧杂环己酮) 均聚物制成的熔喷非织造物

[0155] 在该实例中使用的聚 (对二氧杂环己酮) 均聚物可通过文献中概述的方法进行制备。这些包括在名称为 “Handbook of biodegradable polymers” (可生物降解聚合物手

册)”的书中提供的描述, Abraham J. Domb, Joseph Kost, David M. Wiseman 编辑 (CRC 出版社, 1997 年), 尤其是由 R. S. Bezwada, D. D. Jamiolkowski 和 K. Cooper 著作的第 2 章 “Poly(p-Dioxanone) and Its Copolymers(聚 (对二氧杂环己酮) 及其共聚物)”。

[0156] 在配备有单螺杆挤出机的具有上文所述类型的六英寸熔喷非织造物线上, 将具有 70,000 克 / 摩尔重均分子量的聚 (对二氧杂环己酮) 均聚物挤出成熔喷非织造物。该方法涉及将固体聚合物粒料喂入挤出机上的进料斗中。挤出机具有 1-1/4”的单根螺杆, 其具有三个加热区, 所述加热区使聚合物逐渐熔融, 并通过连接器或传输线将熔融聚合物挤出。最后, 将熔融聚合物推入含有许多毛细孔的模具组件中, 毛细孔出现小直径纤维。使用高速热空气在纤维出现时使纤维直径在模具出口处减小。距离模具出口约 6 英寸的是旋转收集滚筒, 纤维网沉积在其上并被传送到卷绕线轴。熔喷线具有如 Buntin、Keller 和 Harding 在美国专利号 3,978,185 中所述的标准设计, 该专利的内容据此以引用方式全文并入。所用的模具具有 210 个毛细孔, 具有每个孔 0.018 英寸的直径。加工条件和所得熔喷非织造物的性能在下表 2 中列出。

[0157] 表 2 : 加工条件和所得熔喷非织造物性能。

[0158]

样品	1	2	3
<u>加工条件 :</u>			
模具温度 (°C)	194	194	195
模具压力 (psi)	600	600	600
气温 (°C)	250	250	250
气压 (psi)	22	22	22
挤出机速度 (rpm)	2.3	2.3	2.3
通过量 (克 / 孔 / 分钟)	0.079	0.079	0.079
收集器速度 (米 / 分钟)	1.52	3.00	5.80
<u>非织造物性能 :</u>			
基重 (克)	35	18	10
纤维直径 (微米)	3.0-6.0	3.0-6.0	3.0-6.0
平均孔径 (微米)	13.0	31.5	41.8

[0159]

[0160] 实例 7 : 65/35PGA/PCL 泡沫支架的合成

[0161] 5% 重量 / 重量的聚合物溶液通过用 95 份溶剂 1,4-二恶烷溶解 5 份 35/65PCL/

PGA 进行制备。溶液在具有磁力搅拌棒的烧瓶中进行制备。为了使共聚物完全溶解，将混合物轻轻加热至 60°C，并且持续搅动过夜。然后通过经由额外的粗孔隙率过滤器（具有烧结盘的 Pyrex® 品牌提取套管）过滤溶液获得澄清的均相溶液。

[0162] 使用冻干机 (Dura-Stop™, FTS 系统)。将冷冻干燥机通电，并且将搁架室维持在 -17°C 大约 30 分钟。附接监控搁架温度的热电偶用于监控。将均相聚合物溶液倾注到铝模具中。将模具置于维持在 -17°C 下的冻干机中 (预冷却)。开始冻干循环，并将搁架温度保持在 -17°C 下 15 分钟，并且然后保持在 -15°C 下 120 分钟。施加真空以通过升华引发二噁烷的干燥。将模具冷却到 -5°C 并在该温度下保持 120 分钟。将搁架温度升高到 5°C 并保持 120 分钟。将搁架温度再次升高到 20°C 并在该温度下保持 120 分钟。在第一冻干阶段结束时，开始第二干燥阶段，并且使搁架温度在 20°C 下保持附加的 120 分钟。在第二阶段结束时，使冻干机达到室温和大气压。

[0163] 实例 8：大鼠平滑肌细胞在聚(对二氧杂环己酮)熔喷支架和 75/25PGA/PCL 熔喷支架上的附接和生长

[0164] 如上文实例 6A 和 6B 中所述制备的 PDO 熔喷支架和 75/25PGA/PCL 熔喷支架就大鼠平滑肌细胞的生长进行评估。将大鼠平滑肌细胞 (SMC, Lonza Walkersville, Inc, 目录 # :R-ASM-580) 悬浮于 SmGM-2bulletkit (龙沙公司 (Lonza), 目录 #CC-3182) 中，并且然后以  $0.5 \times 10^6$  细胞 / 支架的密度接种到 PDO 和 75/25PGA/PCL 熔喷支架 (5mm 直径穿孔) 上。在用附加培养基给支架再进料之前，使细胞接种的支架在 37°C 下温育 2 小时。支架在潮湿的培养箱中在 37°C 下在 5% CO<sub>2</sub> 和 95% 空气的气氛中进行培养，并且每隔一天再进料。在培养第 1 天和第 7 天时，从培养基中取出支架，用 PBS 洗涤，用活 / 死染色 (分子探针公司 (Molecular Probes), 目录 #L3224) 和 10% 福尔马林固定。PDO 熔喷支架和 75/25PGA/PCL 熔喷支架的活 / 死染色图像显示在 7 天培养周期期间的细胞附接和增殖。如图 1a 和 1b 中所示的苏木精 / 伊红 (H&E) 染色图像显示大鼠 SMC 分布遍及支架，并且这些熔喷支架支持细胞附接和增殖。

[0165] 实例 9：在 PDO 熔喷支架和胶原涂覆的 PDO 熔喷支架上的人脐带组织细胞 (hUTC-) 的附接和生长

[0166] PDO 熔喷支架 (如实例 6B 中所述制备) 和胶原涂覆的 PDO 熔喷支架就支持人脐带组织细胞生长进行评估。将这些支架穿孔成 5mm 直径盘，并且支架中的一些涂覆有 25–50uL 大鼠尾部 I 型胶原，其浓度为在 0.02N 乙酸 (BD 目录 #354236) 中 50ug/mL。将涂覆的支架在室温下温育一小时并用 PBS 洗涤 3 次。允许胶原涂覆的支架风干半小时。然后将如美国专利号 7,510,873 中所述分离和收集的 hUTC 细胞以  $0.5 \times 10^6$  / 支架的密度接种到 5mm 支架上，并且用细胞培养生长培养基 (DMEM/ 低葡萄糖, 15% 胎牛血清, glutamax 溶液) 进行培养。

[0167] 在第 1 天和第 7 天时收获支架。将具有 hUTC 的支架用 PBS 洗涤一次，并且用活 / 死染色 (分子探针公司 : 目录号 L-3224) 和 DNA 测量 (CyQuant 测定法) 进行评估。活 / 死图像和 DNA 结果指示熔喷支架支持 hUTC 附接和增殖 (图 2)。一些细胞在第 1 天时附接到支架，并且支架的横截面图像显示从第 1 天到第 7 天在支架内增加的细胞密度。

[0168] 实例 10：人乳房内动脉细胞的制备

[0169] 人乳房内动脉得自全国疾病研究交流中心 (National Disease Research

Interchange) (NDRI, 宾夕法尼亚州费城 (Philadelphia, PA))。为了去除血液和碎屑, 将动脉修剪并在达尔贝科改良伊格尔培养基或磷酸盐缓冲盐水 (PBS, 加利福尼亚州卡尔斯巴德市的英潍捷基公司 (Invitrogen, Carlsbad, California)) 中洗涤。然后将整个动脉转移到 50 毫升锥形管。然后在含有 0.25 单位 / 毫升胶原酶 (德国海德堡的 Serva Electrophoresis 公司 (Serva Electrophoresis, Heidelberg, Germany)) 和 2.5 单位 / 毫升分散酶 (印第安纳州印第安纳波利斯市的罗氏诊断公司 (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN)) 的酶混合物中消化组织。然后将酶混合物与含有 10% 胎牛血清 (FBS) 的 iMAC 生长培养基 (高级 DMEM/F12 (Gibco)、L- 谷氨酰胺 (Gibco)、青霉素 / 链霉素 (Gibco) 组合。将组织在 37°C 下温育两小时。从 50mL 锥形管中取出消化的动脉并丢弃。然后将所得的消化产物以 150g 离心 5 分钟, 并且抽吸上清液。将细胞团块所得的消化产物重悬浮于 20 毫升生长培养基中, 并且通过 70 微米尼龙 BD Falcon 细胞滤网 (加利福尼亚州圣何塞市的 BD 生物科学公司 (BD Biosciences, San Jose, CA)) 过滤。将细胞悬浮液以 150g 离心 5 分钟。抽吸上清液, 并且将细胞重悬浮于新鲜的 iMAC 生长培养基中, 并且平铺到组织培养瓶中。然后将细胞在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 培养箱下培养。

[0170] 实例 11 :人乳房内动脉细胞 (iMAC) 在 PDO 熔喷支架、65/35PGA/PCL 泡沫支架和 90/10PGA/PLA 针刺支架上的附接和生长

[0171] 三种 PDO 熔喷支架 (如实例 6B 中所述制备)、65/35PGA/PCL 泡沫支架 (如实例 7 中所述制备) 和 90/10PGA/PLA 针刺支架就支持人乳房内动脉细胞 (iMAC) 进行评估。90/10PGA/PLA 针刺支架由康科迪亚制造有限公司 (Concordia Manufacturing, LLC) (罗得岛州考文垂市 (Coventry, RI)) 生产, 并且支架的厚度和密度为 1.5mm 和 100mg/cc。

[0172] 将如实例 10 中制备的初级 iMAC 细胞接种到 65/35PGA/PCL 泡沫、90/10PGA/PLA 针刺支架和 PDO 熔喷支架上。将所有支架均穿孔成 5mm 直径支架, 并且用 iMA 细胞以 0.5×10<sup>6</sup>/ 支架的密度接种, 并且补充有含有高级 DMEM/F12 (英潍捷基公司目录 #12634-010)、10% FBS ( $\gamma$  照射的 Hyclone 目录 #SH30070.03) 和青霉素链霉素的培养基。将支架在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 培养箱下培养 1 天和 7 天。为了测定细胞内生长, CyQuant 测定法 (DNA 含量) (图 3) 和组织学 (图 4a-f) 用于测量细胞粘附和增殖。DNA 结果指示, 与 65/35PGA/PCL 泡沫和 90/10PGA/PLA 针刺支架相比较, 熔喷支架支持 iMAC 附接和增殖。组织学结果显示在第 7 天时, 比 65/35PGA/PCL 泡沫和 90/10PGA/PLA 熔喷支架更多的 iMAC 迁移到 PDO 熔喷支架中。

[0173] 实例 12 :编织网 / 轧制熔喷 Cap/PDO / 编织网支架的合成

[0174] 对于本发明, 在 Secant Medical (Perkasie, PA) 制造两种尺寸 (2mm、3mm) 的 PDO 网管, 以形成内部和外部编织网管。将一百微米 PDO 单丝卷绕到 24 根个体编织线轴上, 并且设置在 Secant Medical 的编织机之一上。将 100 微米 PDO 单丝的 24 个端部以 1×1 图案以大约 90° 编织角度编织到具有 18" 长度的 2mm 或 3mm 芯轴上。然后将芯轴置于机架上, 并且在 85C° 下的惰性气氛烘箱中热定型 15 分钟。

[0175] 为了制备轧制熔喷的 9/91 聚 (ε - 己内酯 - 共 - 对二氧杂环己酮) (9/91Cap/PDO) 片 - 网支架, 首先将编织网 (2mm 内径, 100 微米聚二氧杂环己酮单丝的 24 个端部, Secant Medical) 压缩并置于芯轴 (2mm 特氟隆涂覆棒) 上。然后允许编织网松开, 以恢复其原始直径。然后将 9/91Cap/PDO 熔喷片 (3cm×3cm 片) 置于编织网上并轧制。将第二编织网

(3mm 内径, 100 微米聚二氧杂环己酮单丝的 24 个端部, Secant Medical) 压缩并滑过熔喷管。允许第二编织网松开,使得网紧紧包裹在轧制管周围。然后从芯轴取下内腔网 - 轧制的熔喷 - 外部网支架。图 5 显示轧制方法的工序。图 6 和 7 显示编织网 / 轧制熔喷 Cap/PDO / 编织网支架的 SEM 图像。

**[0176] 实例 13 : 编织网 / 轧制的 9/91Cap/PDO 熔喷管 / 轧制编织网的轧制支架的爆裂强度测试**

[0177] 如上文实例 12 中所述制备的编织网 / 轧制的 9/91Cap/PDO 熔喷管 / 轧制编织网的轧制支架用于测试爆裂强度 ( $n = 3$ )。在经历爆裂强度测试前, 将三种移植物置于完全培养基 (补充有 15% FBS、1% P/S 的 DMEM 低葡萄糖) 中 1 小时的时间。对于爆裂强度测试, 移植物具有插入穿过中心的薄胶乳水囊且用 2-0 丝缝合线绑到爆裂装置。允许空气以 10mmHg/ 分钟的速率流动到移植物中, 直至破裂发生, 并且使用 mmHg 记录压力。爆裂强度结果显示于下表 3 中。所有三种支架均显示大于 3000mmHg 的爆裂强度。

**[0178] 表 3 : 在 0 天 (1 小时) 后的网 / 轧制的降解聚合物移植物的爆裂强度。**

[0179]

样品	爆裂压力 (mmHg)
网 / 轧制熔喷管 / 网 -1	3367
网 / 轧制熔喷管 / 网 -2	3363
网 / 轧制熔喷管 / 网 -3	3380

**[0180] 实例 14 : 聚己内酯 (PCL) 静电纺纱片的合成**

[0181] 制备在 1,1,1,3,3,3- 六氟 -2- 丙醇 (HFP, TCI America Inc.) 溶剂中的 150mg/mL PCL (湖岸生物材料公司 (Lakeshore Biomaterials), Mw : 125kDa, 批号 : LP563) 溶液。使溶液留在振荡板上的盒 (黑暗环境) 中过夜, 以确保所有 PCL 已溶解并形成均相溶液。然后将 4mL 聚合物溶液抽取到塑料 Beckton Dickinson 注射器 (5mL) 中, 并且置于 KD Scientific 注射器泵 (型号 100) 中, 以按 5.5mL/ 小时的速率分配。高压电源 (Spellman CZE1000R; 斯派曼高压电子公司 (Spellman High Voltage Electronics Corporation)) 用于将 +22kV 的电压施加于固定到含溶液注射器的钝尖 18 号针。将溶液静电纺纱到 2.5cm 直径的圆柱形接地芯轴上, 所述芯轴距离针尖 20cm 放置并且以 ~400rpm 的速率旋转, 以产生无规取向的纤维的支架。

[0182] 在静电纺纱后立即将芯轴和支架迅速浸入乙醇浴中, 并且使支架小心滑脱芯轴。然后将管 (内径 2.5cm, 厚度: ~60 至 100 微米, 长度: 10cm) 置于通风柜中 30 分钟, 以允许任何残余乙醇的蒸发。将管切割, 以制备 10cm × 10cm 片。

**[0183] 实例 15 : 编织网 / 轧制熔喷的 9/91Cap/PDO 片 / 静电纺纱的 PCL 片 / 编织网支架的支架的合成**

[0184] 对于本发明, 在 Secant Medical (Perkasie, PA) 制造两种尺寸 (2mm、3mm) 的 PDO 网管, 以形成内部和外部编织网管。将一百微米 PDO 单丝卷绕到 24 根个体编织线轴上, 并且设置在 Secant Medical 的编织机之一上。将 100 微米 PDO 单丝的 24 个端部以 1×1 图案以大约 90° 编织角度编织到具有 18" 长度的 2mm 或 3mm 芯轴上。然后将芯轴置于机架上, 并

且在 85°C 下的惰性气氛烘箱中热定型 15 分钟。

[0185] 如实例 9 中所述, 将人脐带组织细胞 ( $1.75 \times 10^6/\text{cm}^2$  支架的细胞密度) 接种到 9/91Cap/PDO 熔喷非织造支架 ( $3 \times 3\text{cm}^2$ ) (如实例 4 中所述制备) 和聚 (己内酯) (PCL) 静电纺纱支架 ( $2.5 \times 3\text{cm}^2$ ) (如实例 14 中所述制备) 上。接种细胞的支架用低葡萄糖 DMEM (Gibco)、15% 胎牛血清 (HyClone)、GlutaMax (Gibco) 和 1% 青霉素链霉素 (Gibco) 进行培养。每 2-3 天更换培养基, 并且将样品维持在培养皿中至多 1 周。

[0186] 在静止培养一周后, 将接种细胞的熔喷非织造支架片轧制到编织网 (2mm 内径, 100 微米聚二氧杂环己酮单丝的 24 个端部, Secant Medical (Perkasie, PA)) 上, 所述编织网被置于芯轴 (2mm 特氟隆涂覆棒) 上。在轧制熔喷支架的顶部, 将接种细胞的静电纺纱 (PCL) 片轧制到熔喷支架上。将第二编织网 (3mm 内径, 100 微米聚二氧杂环己酮单丝的 24 个端部, Secant Medical) 置于轧制熔喷 / 静电纺纱管状支架上。将支架置于生物反应器盒中, 并且培养附加的一周。在培养结束时, 将接种细胞的支架在 10% 福尔马林中固定, 并且用 H&E 染色横截面。组织学结果显示在图 8a-d 中的管状支架内的细胞浸润。

[0187] 实例 16 : 以 82/18 摩尔的链段式富含  $\epsilon$ -己内酯的聚 ( $\epsilon$ -己内酯 - 共 - 对二氧杂环己酮) 三嵌段共聚物 (富含 Cap 的 Cap/PDO 共聚物) 的合成 [70/30Cap/PDO 的初始进料装料]

[0188] 该共聚物的合成通过遵循实例 3 的工序完成, 具有 18,078 克  $\epsilon$ -己内酯以及 20.1 克二甘醇和 27.4mL 0.33M 辛酸亚锡的甲苯溶液的第一阶段装料。在第二共聚阶段中, 从熔融槽加入 6,923 克熔融对二氧杂环己酮单体。

[0189] 在共聚步骤结束时, 将共聚物排放到特氟隆涂覆的排放容器中, 并且置于设定为 80°C 的氮固化烘箱中 22 小时, 用于附加的固态聚合步骤。在反应完成后, 从烘箱中取出托盘, 置于冷冻机中直至准备好用于如实例 3 中所述的碾磨和干燥步骤。

[0190] 如在六氟异丙醇中在 25°C 下和在 0.10g/dL 的浓度下所测量, 干燥树脂表现出 1.74dL/g 的特性粘度。凝胶渗透色谱法分析显示大约 59,400 道尔顿的重均分子量。核磁共振分析证实树脂含有 17.5 摩尔% 的聚 (对二氧杂环己酮) 和 81.9 摩尔% 的聚 ( $\epsilon$ -己内酯), 具有小于 1.0% 的残余单体含量。

[0191] 实例 17 : 实例 3 的链段式富含  $\epsilon$ -己内酯的聚 ( $\epsilon$ -己内酯 - 共 - 对二氧杂环己酮) 三嵌段共聚物 (91/9 摩尔) 的单丝挤出物

[0192] 使用具有 18/1 的 L/D 的单螺杆 1 英寸挤出机挤出实例 3 的共聚物。模具具有 50 密耳的直径和 5/1 的 L/D; 模具温度为 91°C。在 1/4 英寸的气隙后, 将挤出物在 20°C 水浴中淬火。

[0193] 纤维线以 20fpm 的线速度导向第一组未加热的导丝辊。纤维线然后导向以 105fpm 操作的第二未加热的导丝辊。然后将纤维线引导穿过在 75°C 下的 6 英尺热空气烘箱至第三组未加热的导丝辊; 该组辊以 160fpm 操作。然后将线引导穿过在 75°C 下的第二 6 英尺热空气烘箱至第四组未加热的导丝辊。该最后一组辊以 132fpm 操作, 其为比先前组的导丝辊更低的速度, 从而允许纤维轻微松开 (17.5%)。总体拉伸比为 6.6。

[0194] 使用确切相同的条件产生第二纤维, 除了两个 6 英尺热空气烘箱均设定为温度 65°C 之外。

[0195] 两种所得的单丝看起来均非常光滑, 并且柔韧而坚固。使用 Instron 测试机, 对

第一方法的未退火和退火单丝（纤维 -IA 和纤维 -IIA）以及第二方法的未退火单丝（纤维 -IB）测定拉伸性能。采用隔距 5 英寸；20 个点 / 秒的取样速率与 12 英寸 / 分钟的夹头速度。全标度负荷范围为 100 磅。选择的拉伸性能（平均值）在表 4 中列出。结拉伸测量由在细线中间制备的单个结进行。

[0196] 表 4：由实例 3 中所述的 91/9Cap/PDO 共聚物制成的未退火和退火 2-0 单丝的拉伸性能。

[0197]

纤维	直径 (密耳)	退火条件	最终拉动 比率	直拉伸 (磅)	伸长率(%)	结拉伸 (磅)	杨氏模量 (Kpsi)
IA	14.30	无	6.6x	8.40	34.9	6.20	76.9
IA-a	14.17	55°C/6 小时	6.6x	8.70	31.0	6.26	131.5
IB	14.34	无	6.6x	8.72	30.2	6.32	87.3

[0198] 实例 18：以 82/18 摩尔的链段式富含  $\epsilon$ -己内酯的聚 ( $\epsilon$ -己内酯 - 共 - 对二氧杂环己酮) 三嵌段共聚物的单丝挤出物

[0199] 使用具有 18/1 的 L/D 的单螺杆 1 英寸挤出机挤出实例 16 的共聚物。模具具有 50 密耳的直径和 5/1 的 L/D；模具温度为 91°C。在 1/4 英寸的气隙后，将挤出物在 20°C 水浴中淬火。

[0200] 使用具有 18/1 的 L/D 的单螺杆 1 英寸挤出机，在两种不同条件下挤出实例 16 的共聚物；运行在挤出温度上不同。在两次运行中，模具均具有 50 密耳的直径和 50/1 的 L/D。在第一运行中，模具温度为 140°C，并且在第二运行中，其为 150°C。在 1/4 英寸的气隙后，将挤出物在 20°C 水浴中淬火。纤维线以 20fpm 的线速度导向第一组未加热的导丝辊。纤维线然后导向以 106fpm 操作的第二未加热的导丝辊。然后将纤维线引导穿过在 75°C 下的 6 英尺热空气烘箱至第三组未加热的导丝辊；该组辊以 160fpm 操作。然后将线引导穿过在 75°C 下的第二 6 英尺热空气烘箱至第四组未加热的导丝辊。该最后一组辊以 130fpm 操作，其为比先前组的导丝辊更低的速度，从而允许纤维轻微松开 (18.8%)。总体拉伸比为 6.5。

[0201] 两种所得的单丝看起来非常光滑，并且柔韧而坚固。使用 Instron 测试机，对第一方法的未退火和退火单丝（纤维 -IIA 和纤维 -IIIA）以及第二方法的未退火单丝（纤维 -IIB）测定拉伸性能。采用隔距 5 英寸；20 个点 / 秒的取样速率与 12 英寸 / 分钟的夹头速度。全标度负荷范围为 100 磅。选择的拉伸性能（平均值）在表 5 中列出。结拉伸测量由在细线中间制备的单个结进行。

[0202] 表 5：由实例 16 中所述的 82/18Cap/PDO 共聚物制成的未退火和退火 2-0 单丝的拉伸性能。

[0203]

纤维	直径 (密耳)	退火条件	最终拉动 比率	直拉伸 (磅)	伸长率 (%)	结拉伸 (磅)	杨氏模量 (Kpsi)
IIA	14.23	无	6.5x	8.73	35.8	6.71	92.1
IIA-a	14.14	55°C/6 小时	6.5x	8.42	36.9	6.07	149.7
IIB	14.16	无	6.5x	8.21	35.6	6.22	97.4

[0204] 本发明的新型可生物吸收的共聚物和由此类共聚物制成的新型医疗装置具有众多优点。优点包括下述：纤维的柔韧性；延伸断裂强度保持特征；可被制成单丝；低组织反应；更易于牵拉穿过组织；更少的组织阻力；据信具有更好的模制性能；尺寸稳定性；期望的相对于聚（对二氧杂环己酮）均聚物改善的光稳定性。共聚物易于制成具有优异性能的可长期吸收缝合线，单丝和编织构造两者。

[0205] 尽管本发明已通过其详细实施例示出和描述，但本领域中技术人员将理解，在不背离受权利要求书保护的本发明的实质和范围的情况下可对本发明作出形式上和细节上的各种变化。

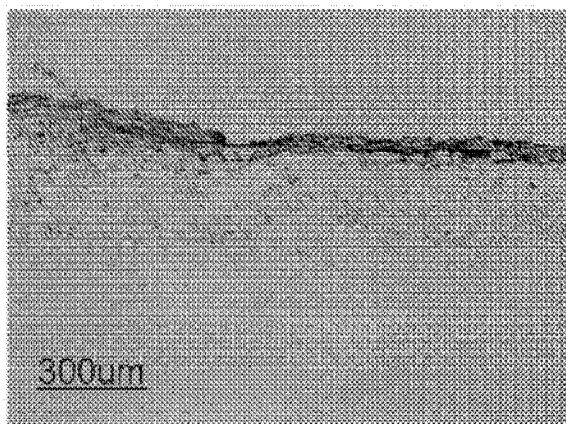
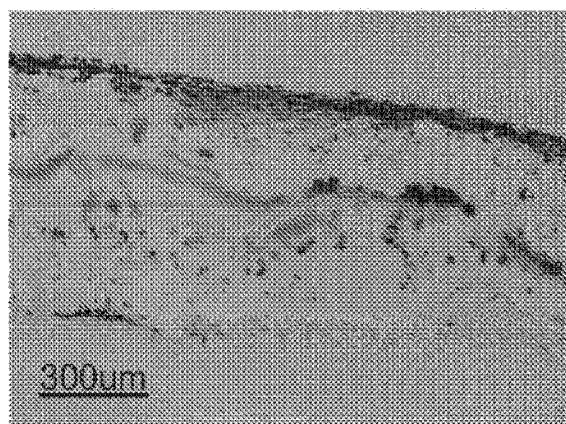
图 1a  
PDO熔喷支架图 1b  
75/25 PGA/PCL熔喷支架

图 1a

图 1b

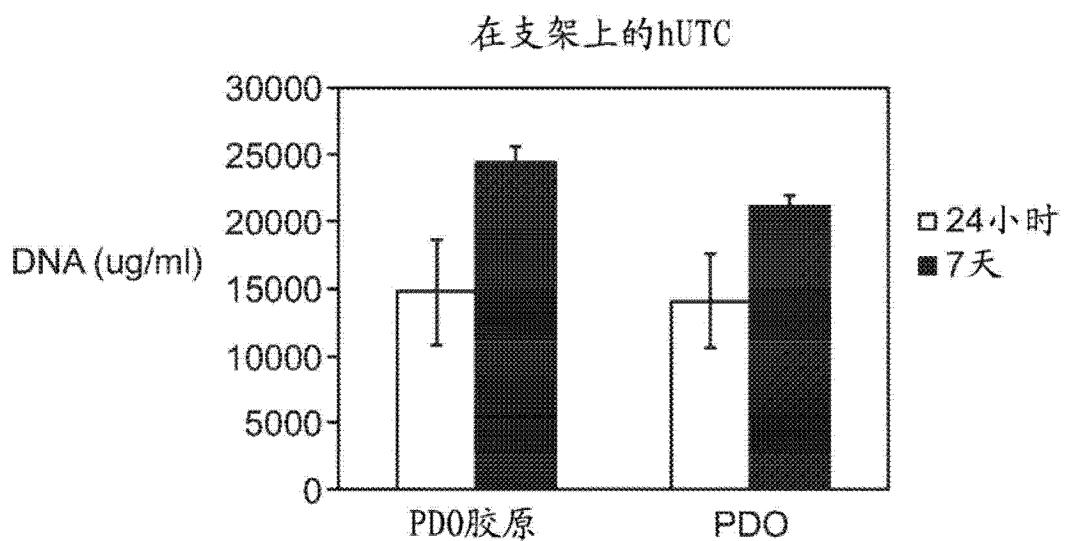


图 2

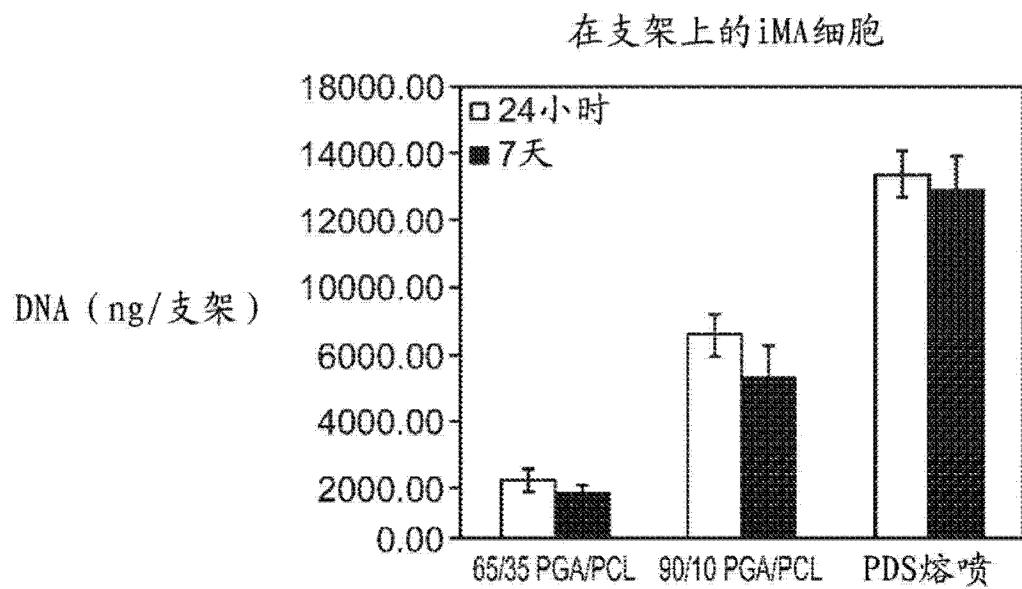
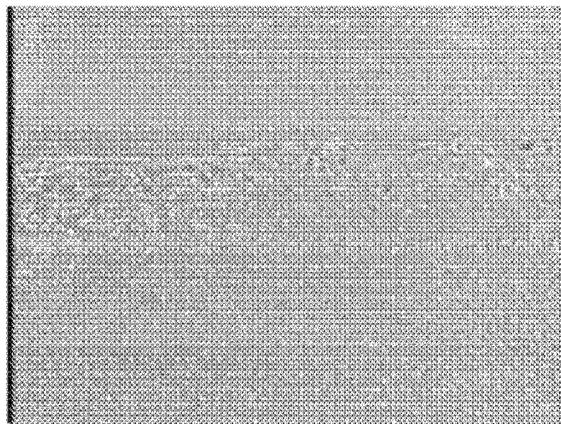
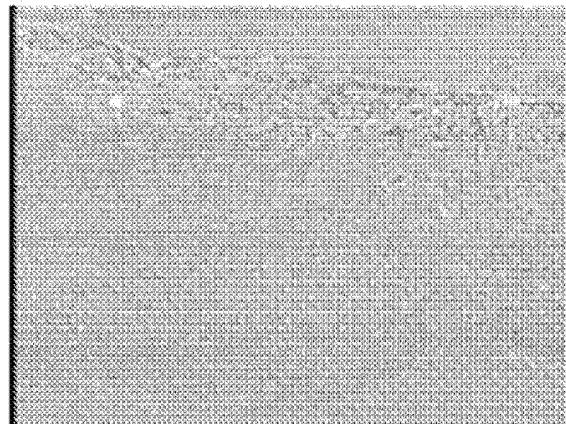


图 3



第1天： 65/35 PGA/PCL泡沫

图 4a



第7天： 65/35 PGA/PCL泡沫

图 4b



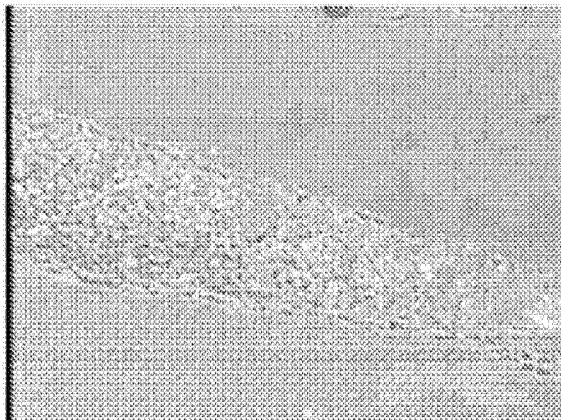
第1天：90/10 PGA/PLA针刺支架

图 4c



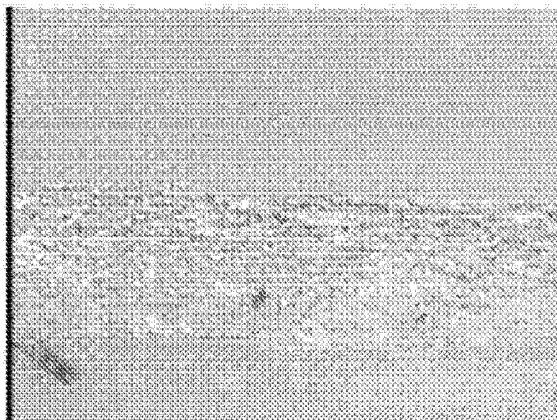
第7天：90/10 PGA/PLA针刺支架

图 4d



第1天：PDO熔喷支架

图 4e



第7天：PDO熔喷支架

图 4f

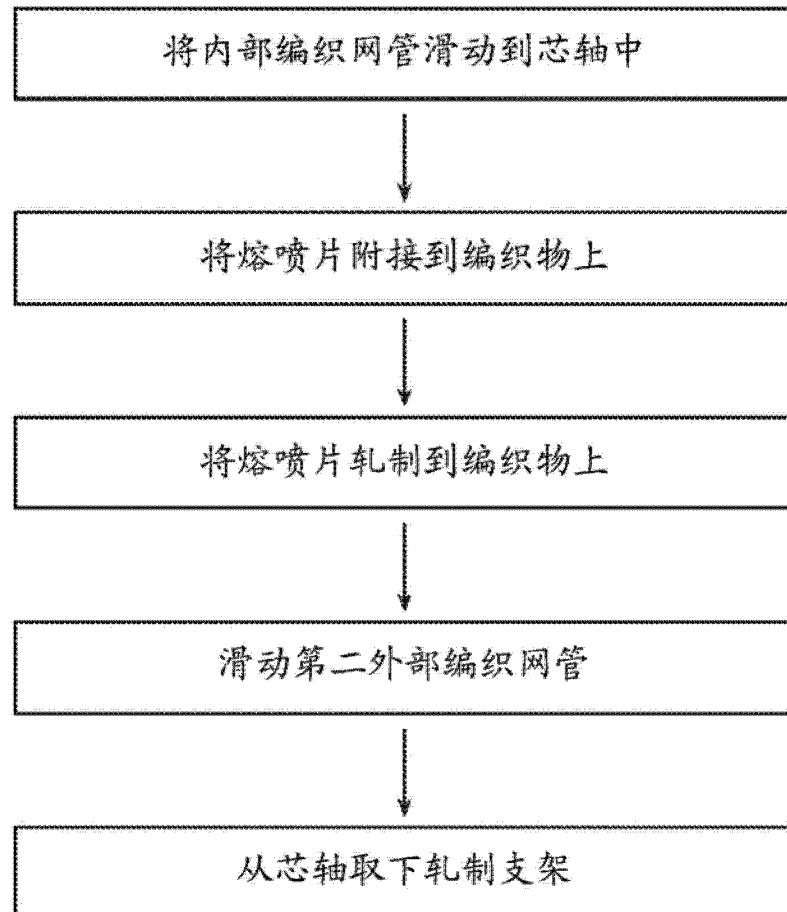


图 5

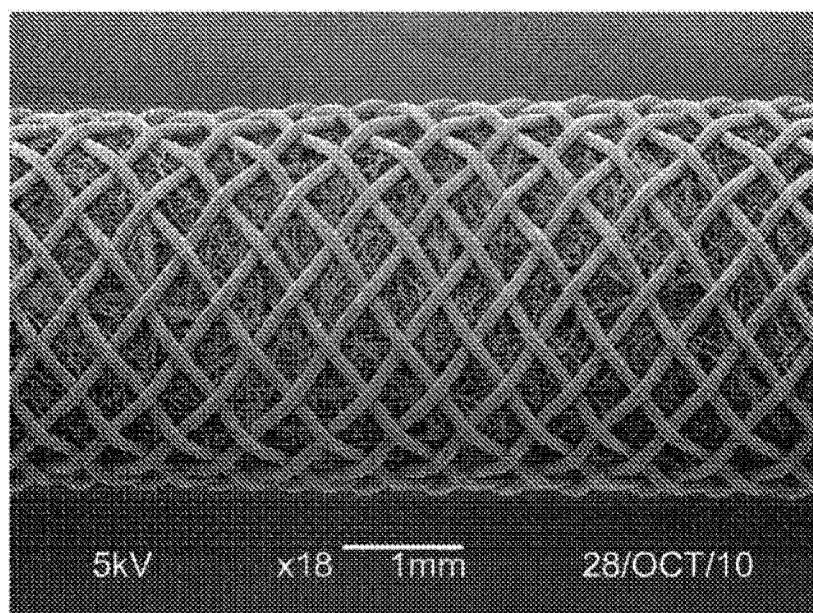


图 6

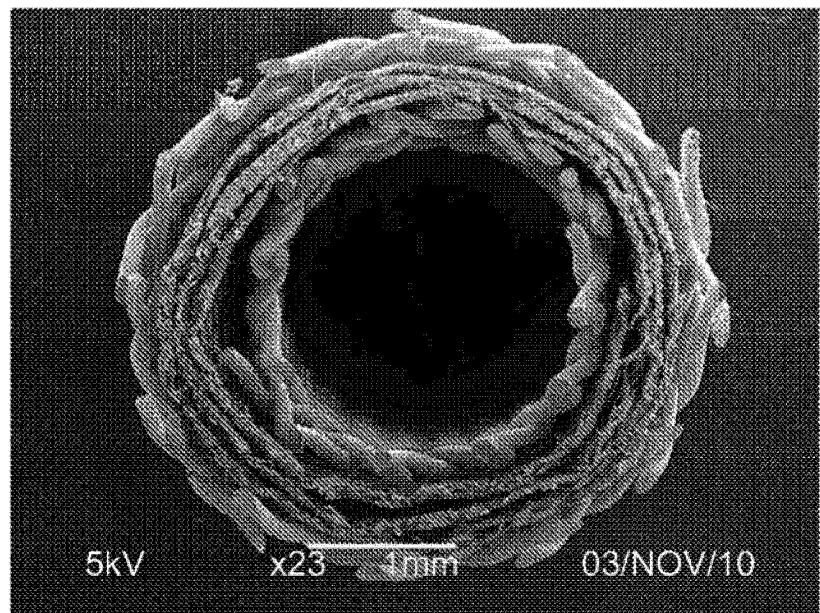


图 7

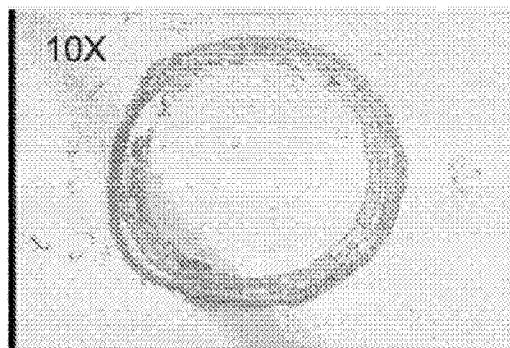


图 8a



图 8b

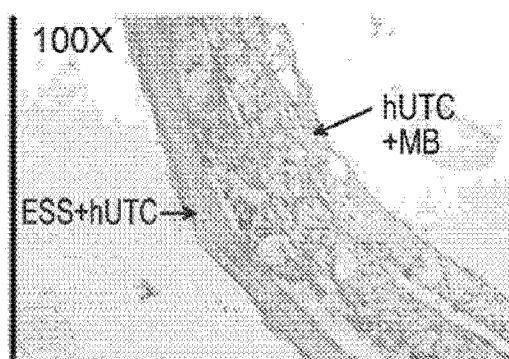


图 8c

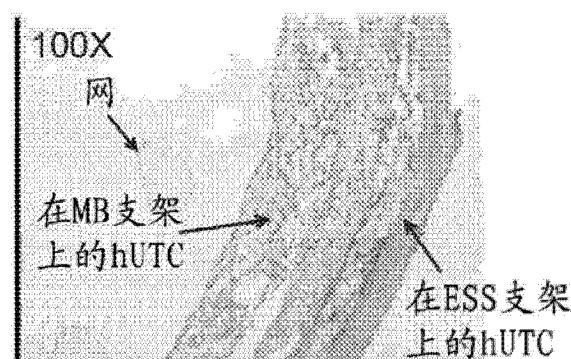


图 8d